

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 430**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2013 E 18164959 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021 EP 3406608**

54 Título: **Compuestos terapéuticamente activos y sus procedimientos de uso**

30 Prioridad:

06.01.2012 US 201261584214 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2022

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**CIANCHETTA, GIOVANNI;
DELABARRE, BYRON;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO G.;
SAUNDERS, JEFFREY O.;
TRAVINS, JEREMY M.;
YAN, SHUNQI;
GUO, TAO y
ZHANG, LI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 901 430 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticamente activos y sus procedimientos de uso

Antecedentes de la invención

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa del isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han descrito cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se encuentran en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoenzima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial) también se conoce como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en las mitocondrias. Desempeña un papel en el metabolismo intermedio y la producción de energía. Esta proteína puede asociarse estrechamente o interactuar con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para la IDH2 se pueden encontrar como las entradas de GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2, respectivamente. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos para la IDH2 humana también se describe en, p. ej., Huh y col., presentado (NOV-1992) en las bases de datos EMBL/GenBank/DBJ, y en The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

La IDH2 no mutante, p. ej., de tipo natural, cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato a α -cetoglutarato (α -KG), reduciendo de ese modo el NAD⁺ (NADP⁺) a NADH (NADPH), p. ej., en la reacción directa:

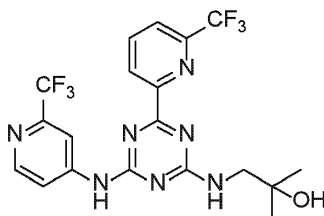


Se ha descubierto que las mutaciones de la IDH2 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH del α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxisulglutarato (2HG). El 2HG no es formado por la IDH2 de tipo natural. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L y col, Nature 2009, 462:739-44).

Por lo tanto, la inhibición de IDH2 mutante y su neoactividad es un posible tratamiento terapéutico para el cáncer. Por consiguiente, hay una necesidad actual de inhibidores de mutantes de IDH2 que tengan actividad de alfa-hidroxilo.

Resumen de la invención

La invención proporciona un procedimiento para sintetizar



que comprende hacer reaccionar 1-[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol con 2-trifluorometilpiridin-4-ilamina en presencia de terc-butoxido de sodio y Pd(dppf)Cl₂.

En una realización, el 1-[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina con 2-hidroxi-2-metil-1-propilamina.

En una realización, la 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar 6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona con POCl₃ y PCl₅ a una temperatura entre 80-110 °C.

En una realización, la 6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar éster metílico de ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico con biuret en presencia de sodio en etanol.

Descripción detallada

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no están destinados a ser limitantes. Se incluyen expresamente otras realizaciones y diferentes formas de poner en práctica la invención. Además, la fraseología y terminología utilizadas en esta invención tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitantes. El uso de las expresiones "que incluye", "que comprende" o "que

tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de las mismas en esta invención, está destinado a abarcar los elementos enumerados después de ellas y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

Definiciones:

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada totalmente saturada o insaturada, que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en él. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han sustituido por halo (p. ej., perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está sustituido por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen los grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo. El término "alquilo" incluye "alquenilo" y "alquinilo".

El término "alquilenio" se refiere a un alquilo divalente, p. ej., -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

15 El término "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de fijación del sustituyente de alquenilo.

20 El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y caracterizada por tener uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de fijación del sustituyente de alquinilo.

25 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halo, e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos se han sustituido por halo (p. ej., perfluoroalcoxi).

A menos que se especifique de otro modo, el término "arilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, totalmente aromático. Los ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo del anillo en un arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes. El término "arilo monocíclico" significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico totalmente aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico fusionado.

30 El término "carbociclilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, no aromático. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas anulares totalmente saturados (p. ej., cicloalquilos) y sistemas anulares parcialmente saturados.

35 El término "cicloalquilo", como se emplea en esta invención, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos, saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (p. ej., por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

40 A menos que se especifique de otro modo, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros, totalmente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂). El término "heteroarilo monocíclico" significa un sistema anular monocíclico totalmente aromático que tiene 1-3 heteroátomos, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico fusionado.

45 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros, no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de fijación del sustituyente de heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolino, pirimidino y pirrolidino. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas anulares totalmente saturados y sistemas anulares parcialmente saturados.

50 Los sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos se considera que son grupos heterociclilo o heteroarilo. Los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos en los que un arilo o un heteroarilo está fusionado a un carbociclilo o heterociclilo y el punto de fijación del sistema anular al resto de la molécula es a través de un anillo aromático, se considera que son grupos arilo o heteroarilo, respectivamente. Los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos en los que un arilo o un heteroarilo está fusionado a un

carbociclilo o heterociclilo y el punto de fijación del sistema anular al resto de la molécula es a través del anillo no aromático, se considera que son grupos carbociclilo (p. ej., cicloalquilo) o heterociclilo, respectivamente.

Los grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo (que incluye cicloalquilo) y heterociclilo, solos o como parte de un grupo (p. ej., la porción arilo de un grupo aralquilo), están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos sustituibles con, a menos que se especifique de otro modo, sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halo, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_4 , $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, $-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-O-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^{b'})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-O-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-O-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^{b'}$, $R^{b'}$, $-C(O)-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)R^{b'}$, $-C(O)N(R^{b'}) (R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$, $-SO_2N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$ y $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, donde el sustituyente de alquilo está opcionalmente sustituido además con uno o más de $-OH$, $-O-(alquilo\ C_1-C_4)$, halo, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$ o $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$;

cada R^b se selecciona independientemente de entre hidrógeno y $-alquilo\ C_1-C_4$; o

dos R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O; y

cada $R^{b'}$ se selecciona independientemente de entre carbociclilo C_3-C_7 , fenilo, heteroarilo y heterociclilo, donde una o más posiciones sustituibles sobre dicho sustituyente de fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituida además con uno o más de $-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-(fluoroalquilo\ C_1-C_4)$, $-OH$, $-O-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-O-(fluoroalquilo\ C_1-C_4)$, halo, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$ o $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$.

Los grupos heterociclilo, solos o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos sobre cualesquiera uno o más átomos de nitrógeno sustituibles con oxo, $-alquilo\ C_1-C_4$ o alquilo C_1-C_4 sustituido con flúor.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

Como se emplea en esta invención, el término "niveles elevados de 2HG" significa que está presente 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % o más de 2HG en un sujeto que no lleva un alelo de IDH2 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG en una célula, en un tumor, en un órgano que comprende un tumor, o en un líquido corporal.

El término "líquido corporal" incluye uno o más del fluido amniótico que rodea al feto, humor acuoso, sangre (p. ej., plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculado femenino, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (p. ej., drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

Como se emplean en esta invención, los términos "inhibir" o "impedir" incluyen la inhibición y prevención tanto completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente la diana deseada.

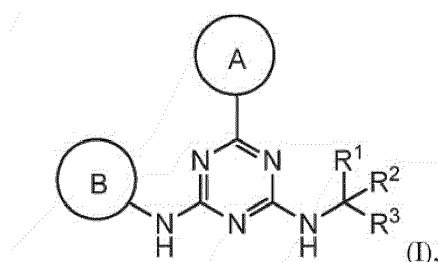
El término "tratar" significa reducir, inhibir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad/un trastorno (p. ej., un cáncer), reducir la gravedad de la enfermedad/trastorno (p. ej., un cáncer) o mejorar los síntomas asociados a la enfermedad/trastorno (p. ej., un cáncer).

Como se emplea en esta invención, una cantidad de un compuesto efectiva para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, tras la administración de dosis únicas o múltiples a un sujeto, para tratar una célula, o para curar, aliviar, mitigar o mejorar a un sujeto con un trastorno más de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se emplea en esta invención, el término "sujeto" está destinado a incluir seres humanos y animales no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado un paciente) que tiene un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en esta invención, o un sujeto normal. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, p. ej., no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, p. ej., ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Compuestos

Se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural I, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

5 R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄ y CN, donde cualquier porción de alquilo de R^1 está opcionalmente sustituida con -OH, NH₁, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

10 R^2 se selecciona de entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquil C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(alquilen C₁-C₄)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquil C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilen C₁-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilen C₁-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, donde:

20 cualquier resto alquilo o alquilen resto presente en R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R^2 está opcionalmente sustituido con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

25 Q se selecciona de entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido; o

R^1 y R^3 se toman opcionalmente junto con el carbono al que están unidos para formar C(=O); o

R^1 y R^2 se toman opcionalmente juntos para formar un carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

donde:

30 a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

35 c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente sustituidos; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)C(O)NH₂;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido con 2 o más hidroxilo o metoxi y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH-cicloheptilo;

40 e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R^1 y R^3 no forman 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $\text{-NH-C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ no es cisteína, fenilalanina opcionalmente sustituida o leucina, o éster metílico de las mismas;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, metilo o CF_3 , y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, metilo, CF_3 , metoxi, CH=C(fenil)CN ; entonces la porción del compuesto representada por $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ es distinta de $\text{-NH(alquilen C}_1\text{-C}_8\text{)-N(R}^a\text{)(R}^a\text{)}$, $\text{-NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo}$, $\text{-NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo}$, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o dos R^a se toman junto con el nitrógeno al que están habitualmente unidos para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metilfenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ no es -NH-isopropilo ;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ es $\text{-NH-CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NH-CH}_2\text{CH-morfolin-4-ilo}$ o $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; entonces el anillo B es distinto de oxadiazol, imidazol, tiazol u oxazol, cada uno de los cuales está sustituido con -C(O)NHR^b , donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido con SO_2OH o SO_2Na y el anillo B es fenilo, o cuando el anillo B es fenilo sustituido con SO_2OH y el anillo A es fenilo sustituido; entonces la porción del compuesto representada por $\text{-NHC(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ no es $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$ o $\text{-NH(CH}_2\text{)CH(OH)CH}_3$; y

k. el compuesto es distinto de: (E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo,

4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, 3-(4-((5-aminopentil)amino)-6-((3-fluorofenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol, $\text{N}^2,6\text{-bis(3-fluorofenil)-N}^4\text{-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$,

$\text{N}^2\text{-butil-6-fenil-N}^4\text{-(p-tolil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$, $\text{N}^2\text{-ciclohexil-N}^4,6\text{-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$, (R)-3-((4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida,

2-cloro-4-(metilsulfonil)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]benzamida,

$\text{N}^2\text{-(2-metoxietil)-N}^4\text{-fenil-6-[5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$,

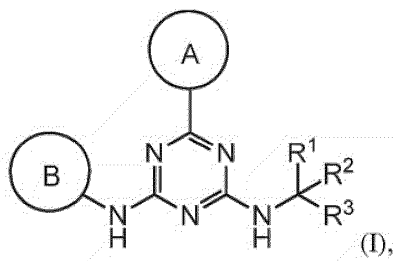
$\text{N}^2\text{-(2-furanilmetil)-6-fenil-N}^4\text{-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$,

6-(3-metoxifenil)- $\text{N}^2\text{-metil-N}^4\text{-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$,

$\text{N}^2\text{-butil-N}^4\text{-(4-metilfenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina}$ y

4-[[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(metilamino)]-1,3,5-triazin-2-il]aminobencenometanol.

También se describe un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

el anillo A es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y CN, donde cualquier porción de alquilo de R^1 está opcionalmente sustituida con -OH , NH_2 ,

NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquilo C₁-C₄)₂;

R² se selecciona de entre: -(alquilo C₁-C₆), -(alqueno o alquino C₂-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)(R⁶), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(alquil C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(alquilen C₁-C₄)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-Q, -C(O)N(R⁶)-(alquilen C₁-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquil C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilen C₁-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-O-(alquilen C₁-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-O-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)N(R⁶)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-Q, -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₆)-C(O)-(alquilen C₀-C₆)-Q, donde:

cualquier resto alquilo o alqueno resto presente en R² está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o halo;

cualquier resto metilo terminal presente en R² está opcionalmente sustituido con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

Q se selecciona de entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo y cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido; o

R¹ y R³ se toman opcionalmente junto con el carbono al que están unidos para formar C(=O), o

R¹ y R² se toman opcionalmente juntos para formar carbociclilo sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde:

a. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y el anillo B es fenilo sustituido por metoxi o etoxi; entonces dicho fenilo del anillo B no está sustituido adicionalmente por oxazolilo;

b. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)-arilo;

c. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo o pirrolilo opcionalmente sustituidos; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)C(O)NH₂;

d. cuando el anillo A es fenilo sustituido con 2 o más hidroxilo o metoxi y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es -NH-cicloheptilo;

e. cuando el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido; entonces R¹ y R³ no forman 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo;

f. cuando el anillo A y el anillo B son fenilo opcionalmente sustituido; entonces la porción del compuesto representada por -NH-C(R¹)(R²)(R³) no es cisteína, fenilalanina opcionalmente sustituida o leucina;

g. cuando el anillo A es fenilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, metilo o CF₃, y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, metilo o CF₃; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R¹)(R²)(R³) es distinta de -NH(alquilen C₁-C₈)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciclopentilmetilo, -NH-4-(aminometil)ciclohexilmetilo, donde cada R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o dos R^a se toman junto con el nitrógeno al que están habitualmente unidos para formar morfolin-4-ilo o piperidin-1-ilo;

h. cuando el anillo A es fenilo, 4-clorofenilo o 4-metilfenilo y el anillo B es 4-clorofenilo o 3,4-diclorofenilo; entonces la porción del compuesto representada por -NHC(R¹)(R²)(R¹) no es -NH-isopropilo;

i. cuando el anillo A es fenilo no sustituido y la porción del compuesto representada por -NHC(R¹)(R²)(R³) es -NH-CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NH-CH₂CH₂-morfolin-4-ilo o -NH-CH₂CH₂OH; entonces el anillo B es distinto de oxadiazol, tiazol u oxazol, cada uno de los cuales está sustituido con -C(O)NHR^b, donde R^b es isopropilo, ciclopropilo o 2-cloro-6-metilfenilo;

j. cuando el anillo A es fenilo sustituido con SO₂OH o SO₂Na y el anillo B es fenilo; entonces la porción del compuesto representada por NHC(R¹)(R²)(R³) no es -NH(CH₂)₂OH o -NH(CH₂)CH(OH)CH₃; y

k. el compuesto es distinto de:

(E)-3-(4-((4-((3-(dietilamino)propil)amino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2-fenilacrilonitrilo, 4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol, 3-(4-((5-aminopentil)amino)-6-((3-fluorofenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il) fenol, N²,6-bis(3-fluorofenil)-N⁴-(piperidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina, N²-butil-6-fenil-N⁴-(p-tolil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina, N²ciclohexil-N⁴6-difenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina, y (R)-3-(4-(3-clorofenil)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-4-metilbenzamida.

En algunos casos, R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, CN, o R¹ y R¹ se toman juntos para formar =O.

En algunos casos, R¹ y R² se toman juntos para formar carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, =O, -OH y -C(O)-alquilo C₁-C₄.

En algunos casos, R² es -(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con flúor u -OH; -(alquilen C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilen C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₀-C₂)-Q y -O-(alquilen C₀-C₂)-Q, donde Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, =O, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -CN y halo. En un caso, Q se selecciona de entre piridinilo, tetrahydrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, donde Q está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, =O, flúor, cloro y bromo. En otro aspecto de estos casos, Q se selecciona de entre piridinilo, tetrahydrofuranilo, ciclobutilo, ciclopropilo, fenilo, pirazolilo, morfolinilo y oxetanilo, donde Q está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -CH₃ y =O.

En algunos casos, R¹ y R² se toman juntos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, oxetanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, oxobiciclo[3.1.0]hexanilo, azetidino, fenilo y piridinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -OH, -C(O)CH₃, flúor y cloro.

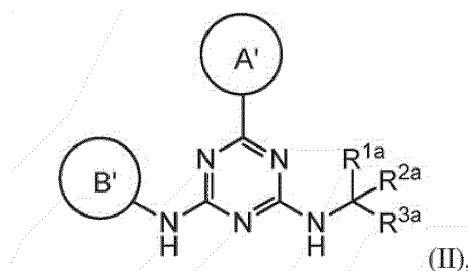
En algunos casos, el anillo A es un anillo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunos casos, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunos casos, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

En algunos casos, el anillo A se selecciona de entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y tiazolilo, donde el anillo A está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ y ciclopropilo opcionalmente sustituido con OH.

En algunos casos, el anillo A se selecciona de entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y tiazolilo, donde el anillo A está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -OH, -CN y -NH₂.

En algunos casos, el anillo B se selecciona de entre fenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, donde el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -alquilo C₁-C₄, -alquino C₂-C₄, -haloalquilo C₁-C₄, -hidroxialquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -(alquilen C₀-C₂)-O-alquilo C₁-C₄, -O-(alquilen C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆, -NH-S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-NH-(cicloalquilo C₃-C₆), -S(O)₂-(heterociclilo saturado), -CN, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OH, C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), heterociclilo saturado y -NH₂.

En otro caso, el compuesto es un compuesto que tiene fórmula estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo A' se selecciona de entre fenilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A' está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre cloro, flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂;

el anillo B' se selecciona de entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B' está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, CN u -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-N(alquilo C₁-C₄)₂; -S(O)₂-azetidin-1-ilo; -O-

alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -S(O)₂-NH-ciclopropilo, -C(O)-O-CH₃; y
-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo u -OH; -alquilen (C₀-C₁)cicloalquilo, donde el alquilen está opcionalmente sustituido con metilo y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, -OCH₃ o metilo; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con halo o metilo; -C(O)-O-

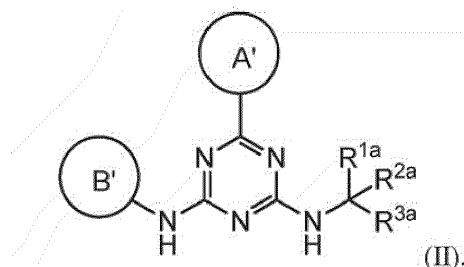
En ciertos casos de fórmula II, el anillo A' se selecciona de entre 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo y fenilo.

En ciertos casos de fórmula II, el anillo B' se selecciona de entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metoxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo y tiazol-5-ilo.

En ciertos casos de fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona de entre 2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-1-hidroxiciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₃OH)CH(CH₃)CH₃, -CH(CH₃)C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₂-CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂-OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃CH₂OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂-oxetan-2-ilo, -CH₂-oxetan-3-ilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH(CH₃)-ciclopropilo, -C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -C(O)-tetrahidrofuran-3-ilo, -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

En ciertos casos de fórmula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona de entre 2-hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, isopropilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo.

En otro caso, el compuesto es un compuesto que tiene fórmula estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo A' se selecciona de fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A' está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, flúor, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂,

-CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN y -N(CH₃)₂;

el anillo B' se selecciona de entre fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B' está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, CN u -OH; -S(O)₂-alquilo C₁-C₄; -S(O)-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-alquilo C₁-C₄; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-N(alquilo C₄)₂; -S(O)₂-azetidin-1-ilo; -O-alquilo C₁-C₄; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -ciclopropilalquilo C₁-C₄, -ciclopropilalcoxi C₁-C₄, ciclopropil-CN, -S(O)₂-NH-ciclopropilo; -S(O)₂-NH-CH₂-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-O-CH₃; y

-C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -OCH₃, -P(O)₃²⁻ u -OH; - (alquilen C₀-C₁)-cicloalquilo, donde el alquilen está opcionalmente sustituido con metilo y el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -OH, -CH₂OH, halo, -OCH₃ o metilo; -(alquilen C₀-C₁)-heterociclo saturado o parcialmente saturado donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con halo, -S(O)₂-CH₂-C(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(O)-N(CH₃)₂ o metilo; -C(O)-O-alquilo C₁-C₆; -C(O)-(alquilen C₀-C₁)-ciclopropilo; y C(O)-bencilo.

En ciertos casos de formula II, el anillo A' se selecciona de entre 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-amidofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-(1-metanol)fenilo, 3-metanaminafenilo, 3-metoxi-2-fluorofenilo, 5-metoxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-3-fluorofenilo, 3-metanolfenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3-trifluorometil-5-clorofenilo, 3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)fenilo, 3-hidroximetil-5-fenol, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3,6-difluoropiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 6-propen-1-ilpiridin-2-ilo, 6-prop-1-ilpiridin-2-ilo, 6-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-(CH₂OH)-6-cloropiridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.

En ciertos casos de formula II, el anillo B' se selecciona de entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metiloxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3-metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 3-(N-ciclopropil)benzamida, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 2-(1-hidroxiisopropil)piridin-4-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5,6-difluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-(propan-1-ona)piridin-4-ilo, 2-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianociclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianoisopropil)piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, picolinat-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-propilpirazol-4-ilo, 6-metilpiridazin-4-ilo y tiazol-5-ilo.

En ciertos casos de formula II, el resto representado por C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) se selecciona de entre 2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptano, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-1-hidroxiciclopropilo, -C(O)-2-pirrolidinon-5-ilo, -C(O)-2-pirrolilo, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)-1H-pirazol-5-ilo, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)CH₃, -CH(CH₃)C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₂-CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OCH₃, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OCH₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)₃CH₂OH, CH(CH₃)C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂-OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₃CH₂OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂-oxetan-2-ilo, -CH₂-oxetan-3-ilo, -CH₂-1-metiloxetan-3-ilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-1-hidroxiciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH(CH₃)-ciclopropilo, -C(O)-1-metilciclopropilo, -C(O)-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -CH₂-tetrahidrofuran-3-ilo, -C(O)-tetrahidrofuran-3-ilo, -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-1-metiltetrahidrofuran-2-ilo, ciclobutilo, 3-metoxiciclobutilo, 3-ciclobutanona, ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, ciclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-oxetanilo, 2-oxetanilo, tetrahidropiran-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3-hidroxiciclohexilo, 2-hidroxiciclohexilo, 3-tetrahidrofuranilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-hidroxiciclopropilo, 4-metoxiciclobutilo, 3-metiloxetan-3-ilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilo, 1-(t-butilcarboxilato)piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-(metilcarboxilato)piperidin-4-ilo, 1-(1-etanona)piperidin-4-ilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, tiazol-5-ilo, 7-

oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo y 3-ciclohex-2-enonilo.

En ciertos casos de fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de entre 2-hidroxiciclopentilo, 2-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, bicicloheptanilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-C(O)-C(CH_3)_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-ciclopropilo$, $-C(O)-OC(CH_3)_3$, $-C(O)-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-ciclopropilo$, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, t-butilo, oxetan-3-ilo, oxobiciclohexanilo, tetrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo.

En ciertos casos de fórmula II, el resto representado por $C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a})$ se selecciona de entre 2-metilciclopropilo, $-(CH_2)_3CH_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-ciclopropilo$, isopropilo y t-butilo.

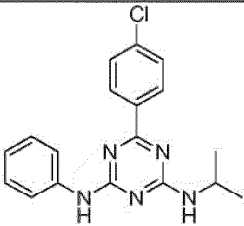
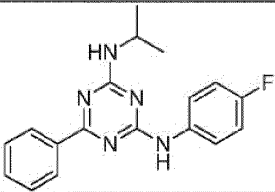
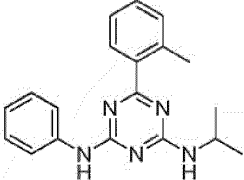
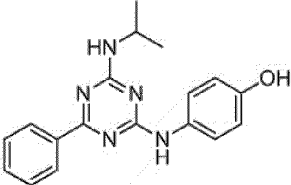
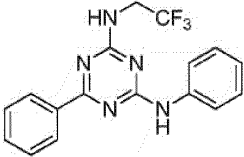
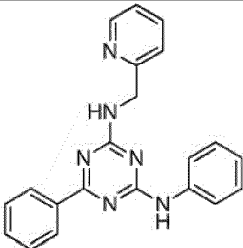
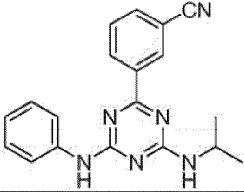
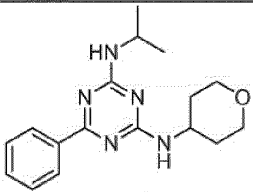
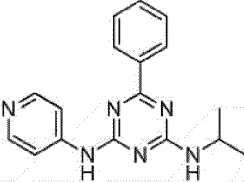
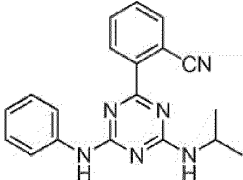
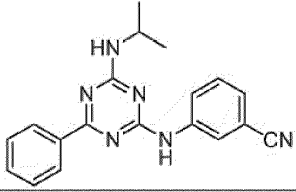
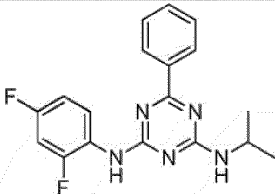
Los casos adicionales descritos en esta invención incluyen combinaciones de uno o más de los casos particulares expuestos anteriormente.

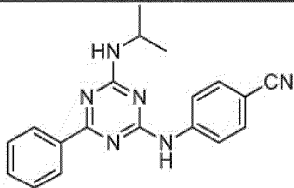
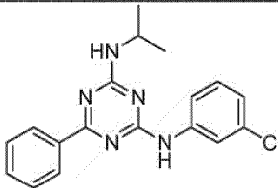
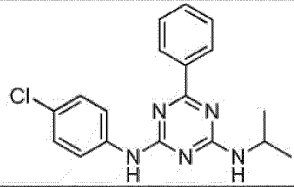
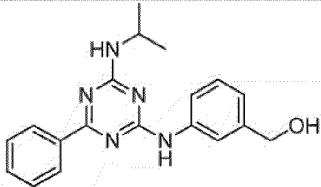
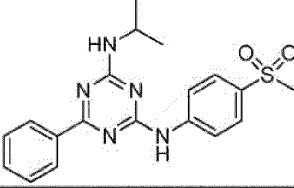
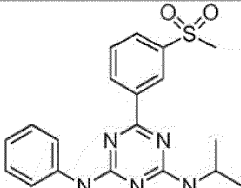
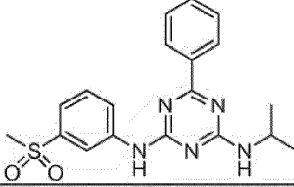
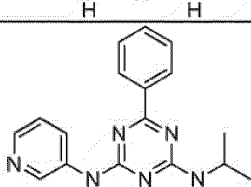
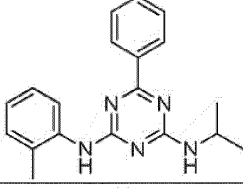
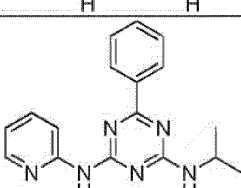
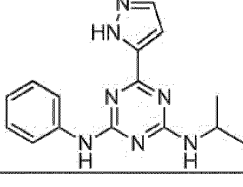
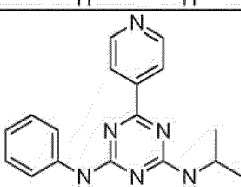
En otro caso, el compuesto se selecciona de entre uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1 siguiente.

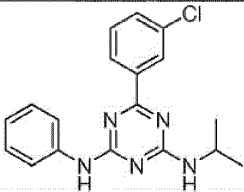
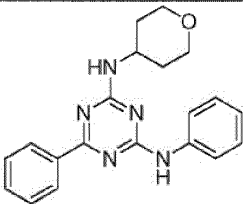
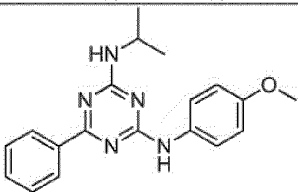
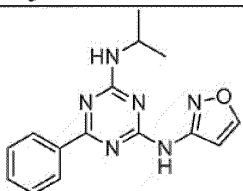
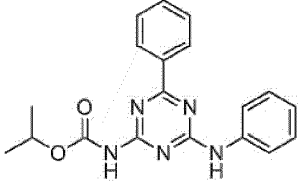
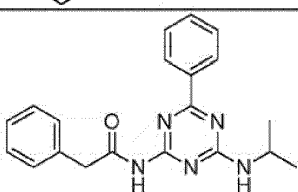
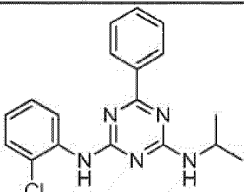
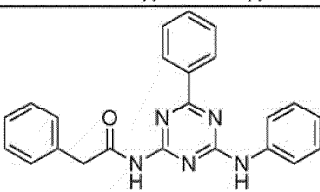
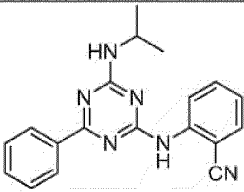
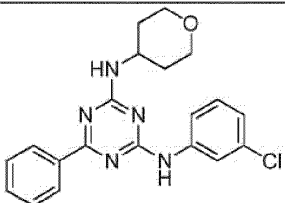
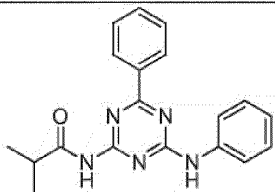
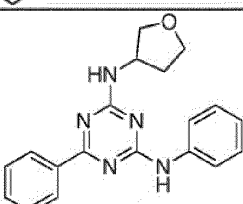
Tabla 1. Compuestos representativos

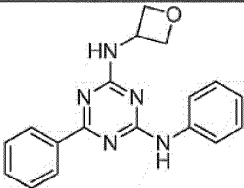
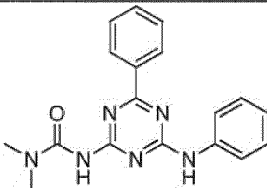
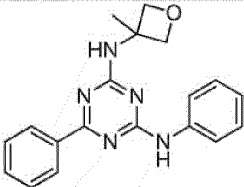
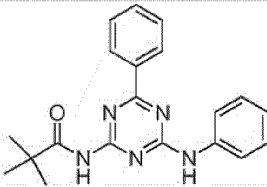
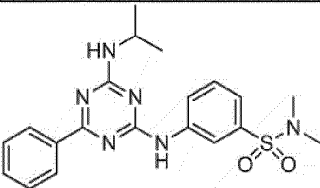
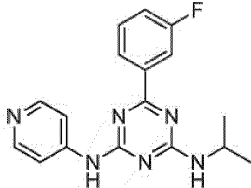
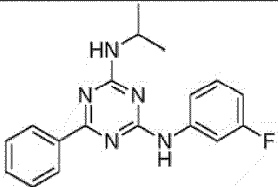
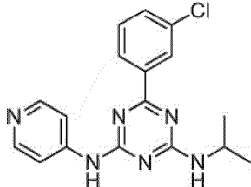
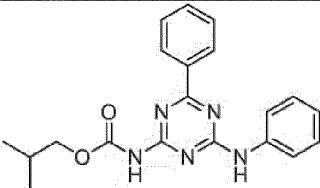
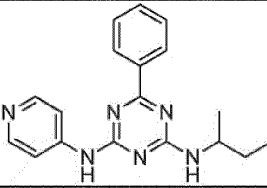
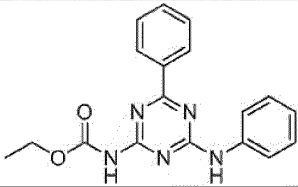
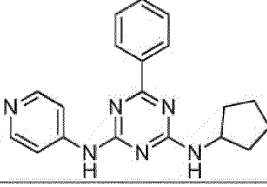
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
100		108	
103		109	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	
114		120	
115		121	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
122		132	
123		133	
126		135	
128		137	
129		139	
130		140	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
141		149	
143		150	
145		151	
146		154	
147		155	
148		156	

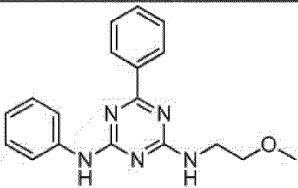
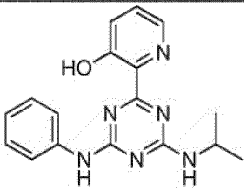
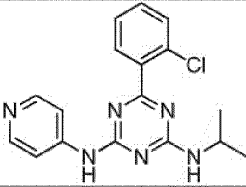
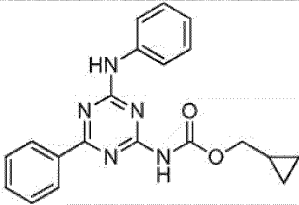
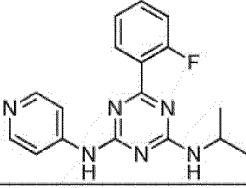
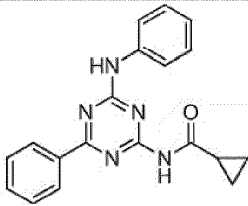
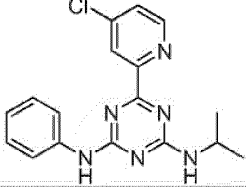
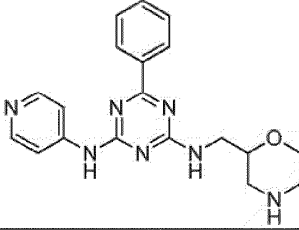
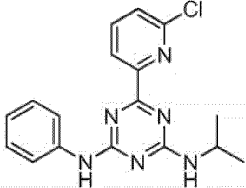
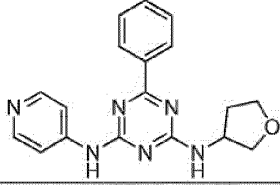
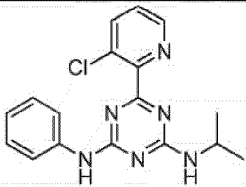
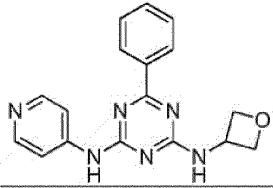
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
158		168	
159		169	
160		170	
162		172	
165		173	
167		174	

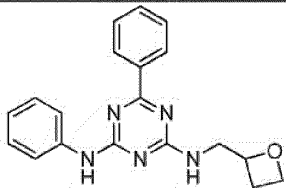
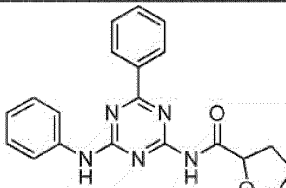
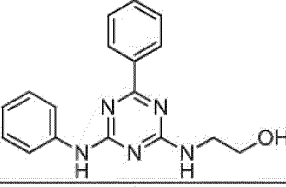
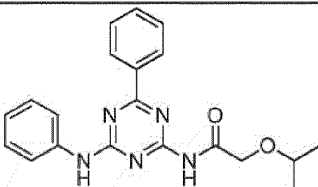
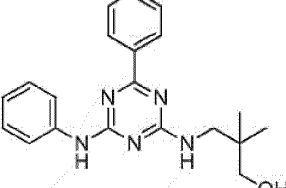
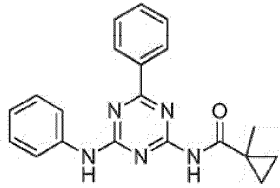
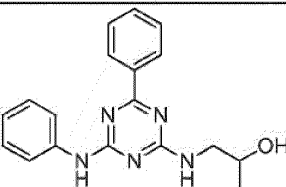
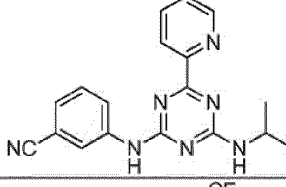
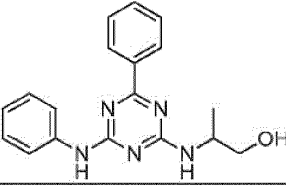
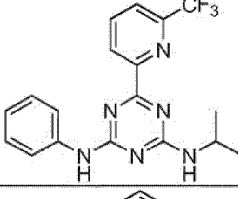
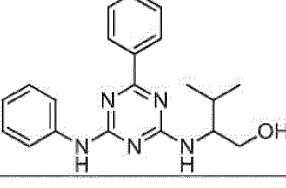
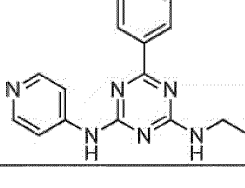
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
175		182	
176		183	
177		184	
178		185	
179		186	
181		187	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
193		199	
194		200	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
201		207	
202		208	
203		209	
204		210	
205		211	
206		212	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
213		219	
214		220	
215		221	
216		222	
217		223	
218		224	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
225		231	
226		232	
227		233	
228		234	
229		235	
230		236	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
237		243	
238		244	
239		245	
240		246	
241		247	
242		248	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
249		255	
250		256	
251		257	
252		258	
253		259	
254		260	

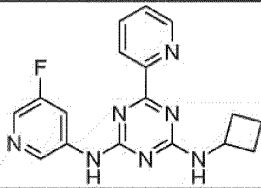
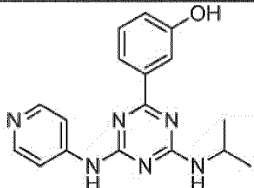
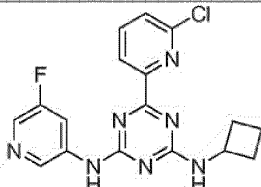
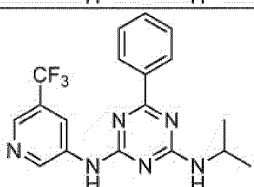
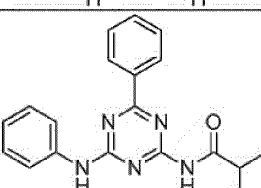
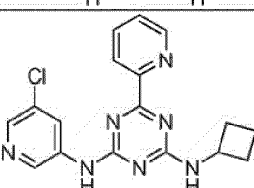
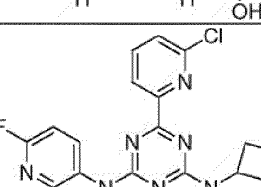
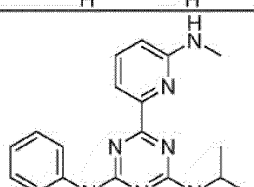
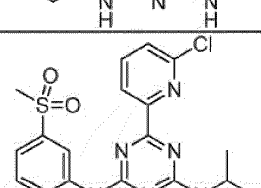
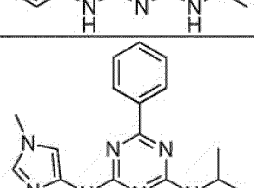
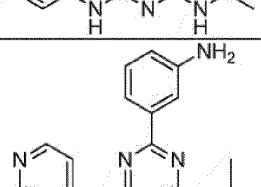
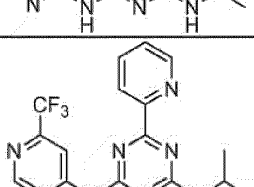
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
261		267	
262		268	
263		269	
264		270	
265		271	
266		272	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
273		279	
274		280	
275		281	
276		282	
277		283	
278		284	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
285		291	
286		292	
287		293	
288		294	
289		295	
290		296	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
297		303	
298		304	
299		305	
300		306	
301		308	
302		309	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	
314		320	
315		321	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	
326		332	
327		334	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
335		343	
336		344	
337		345	
340		346	
341		347	
342		348	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	
354		360	
355		361	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	
366		372	
367		374	

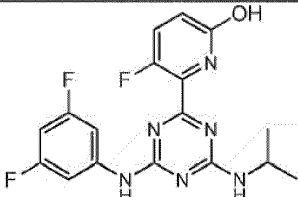
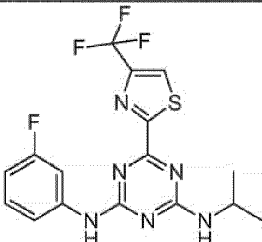
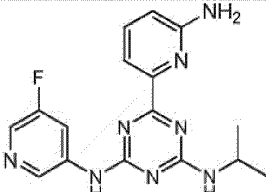
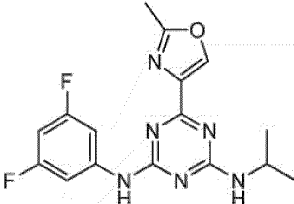
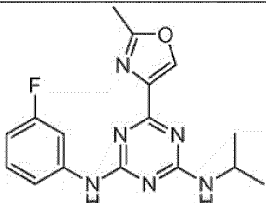
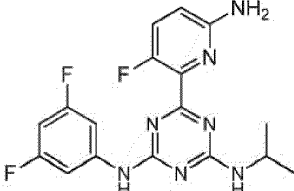
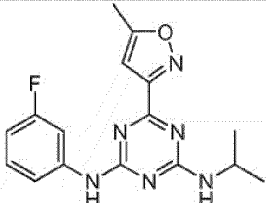
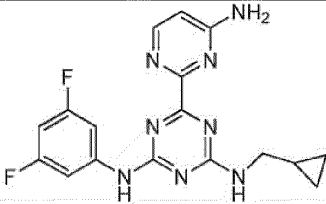
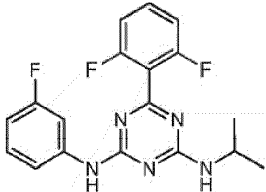
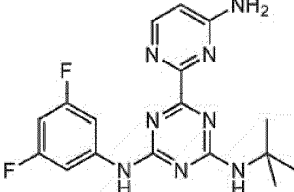
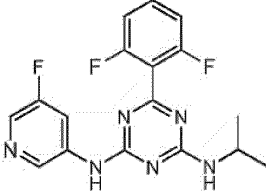
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
376		382	
377		383	
378		384	
379		385	
380		386	
381		387	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
388		394	
389		395	
390		396	
391		397	
392		398	
393		399	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
400		406	
401		407	
402		408	
403		409	
404		410	
405		411	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
412		451	
413		452	
414		454	
415		455	
416		456	
450		458	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
459		464	
460		465	
461		466	
462		467	
463		468	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473		479	
474			

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
480		485	
481		486	
482		487	
483		488	
484		489	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
490		495	
491		496	
492		497	
493		498	
494		499	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
500		505	
501		506	
502		507	
503		508	
504		509	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
510		515	
511		516	
512		517	
513		518	
514		519	
		521	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
522		528	
523		529	
524		530	
526		531	
527		532	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
533		538	
534		540	
535		541	
536		542	
537		543	

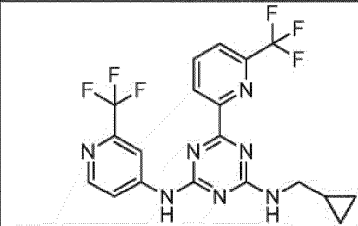
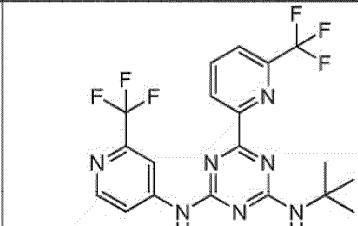
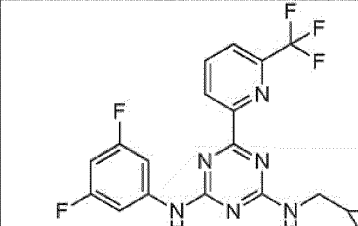
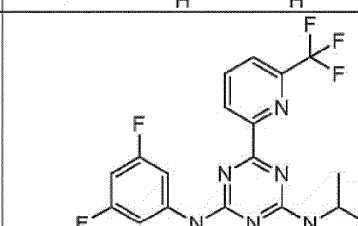
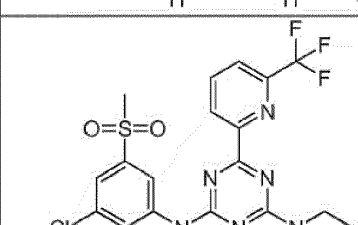
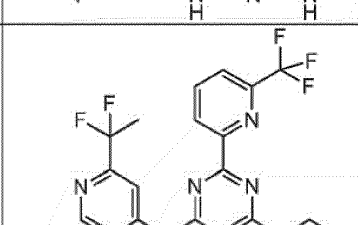
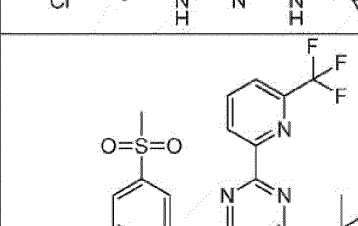
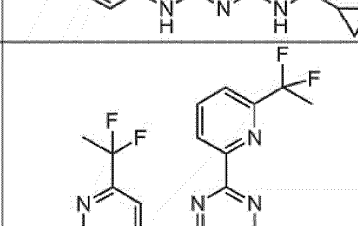
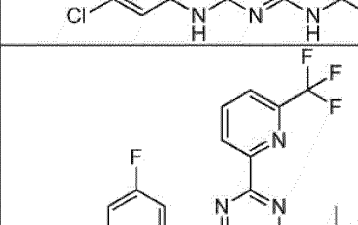
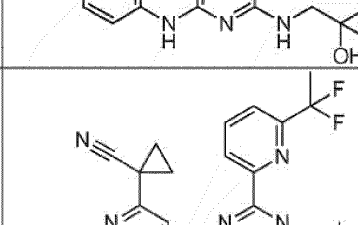
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
544		549	
545		550	
546		551	
547		552	
548		554	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
555		560	
556		561	
557		562	
558		563	
559		564	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
565		570	
566		571	
567		572	
568		573	
569		574	

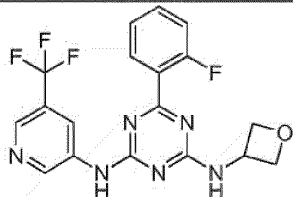
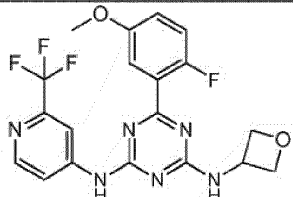
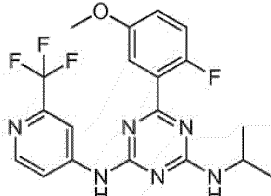
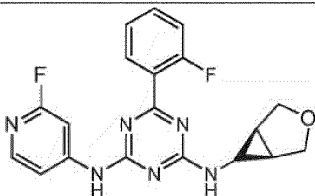
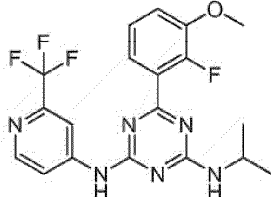
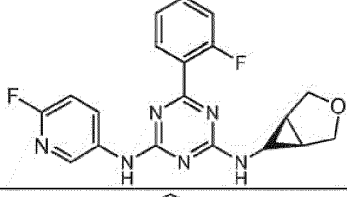
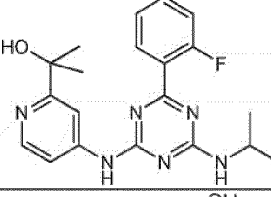
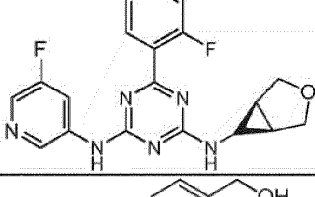
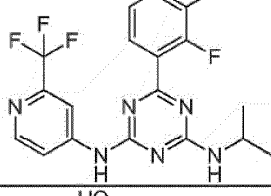
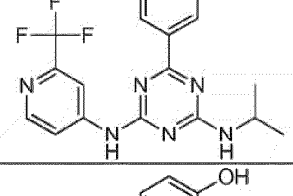
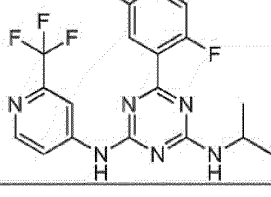
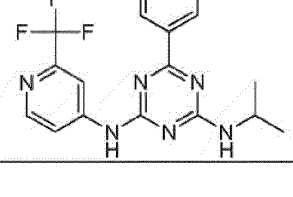
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
576		582	
577		583	
578		584	
580		585	
581		586	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
587		592	
588		593	
589		594	
590		595	
591		596	

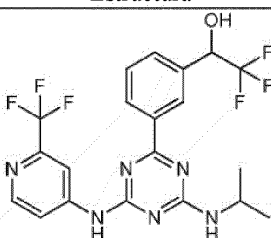
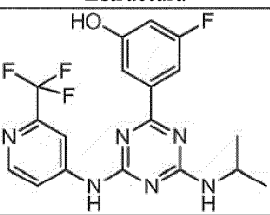
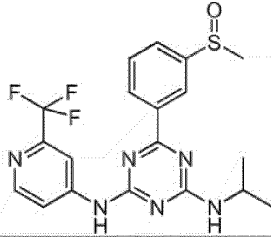
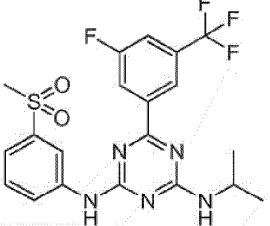
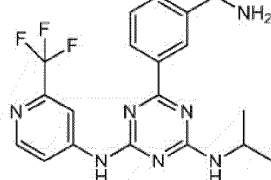
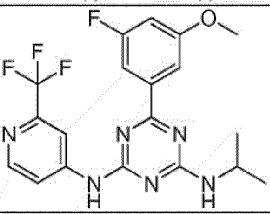
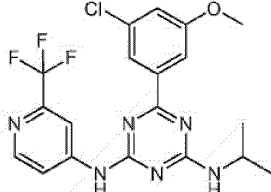
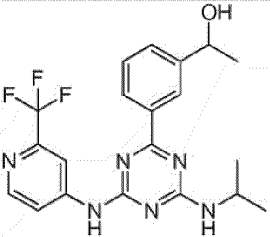
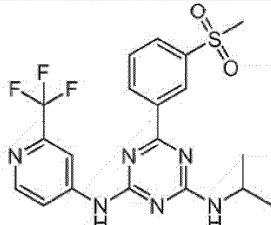
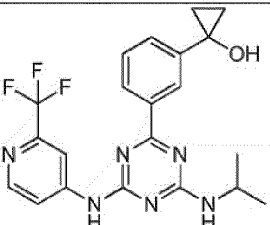
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
597		602	
598		603	
599		604	
600		605	
601		606	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
607		612	
608		613	
609		614	
610		615	
611		616	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
617		623	
618		624	
619		625	
621		626	
622		627	
		628	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
629		635	
630		636	
631		637	
632		638	
633		639	
634		640	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
641		647	
642		648	
644		649	
645		650	
646		651	

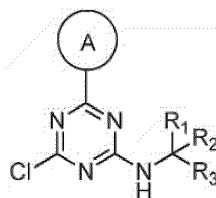
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
652		658	
653		660	
654		662	
655		663	
657		664	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
665		672	
667		673	
669		674	
670		675	
671		676	

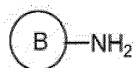
N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
677		682	
678		683	
679		684	
680		685	
681		686	

N.º de comp.	Estructura	N.º de comp.	Estructura
687		694	
689		695	
690		696	
691		697	
692		698	
693		699	

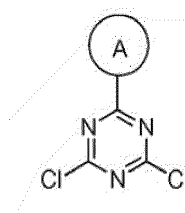
En esta invención también se describen procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o un compuesto de uno cualquiera de los casos descritos en esta invención, que comprenden hacer reaccionar



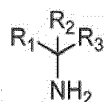
5 con



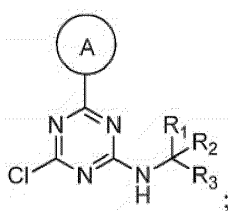
En algunos casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (I), hacer reaccionar



con

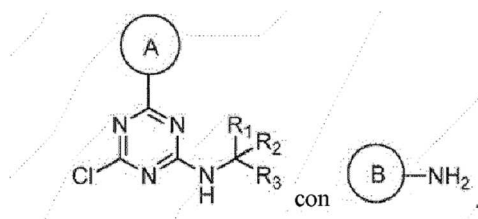


para proporcionar

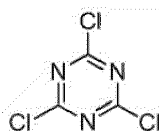


5

y la etapa (2), hacer reaccionar

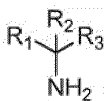


En otros casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), hacer reaccionar

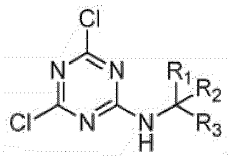


10

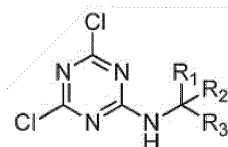
con



para proporcionar

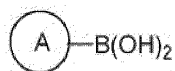


la etapa (2), hacer reaccionar

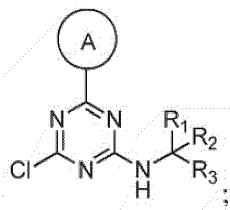


15

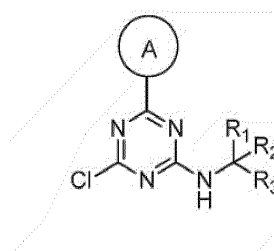
con



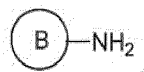
para proporcionar



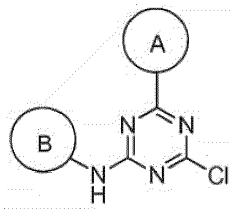
5 y la etapa (3), hacer reaccionar



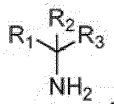
con



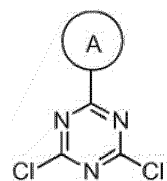
10 También se describen procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o un compuesto de uno cualquiera de los casos descritos en esta invención que comprenden hacer reaccionar



con

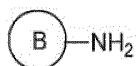


En algunos casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), hacer reaccionar

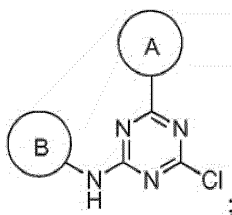


15

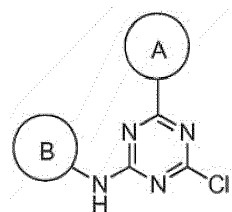
con



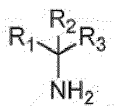
para proporcionar



y la etapa (2), hacer reaccionar

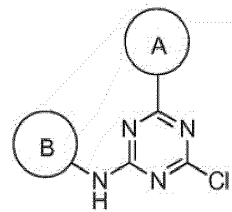


con

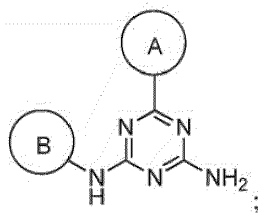


5

En otros casos, los procedimientos anteriores, donde R¹ y R³ se toman junto con el átomo de carbono para formar C(=O), comprenden la etapa (1), hacer reaccionar

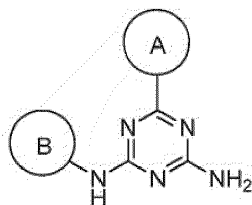


con NH₃ para proporcionar



10

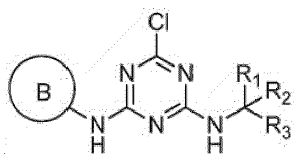
y la etapa (2), hacer reaccionar



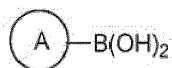
con R²C(O)Cl o R²C(O)OMe.

15

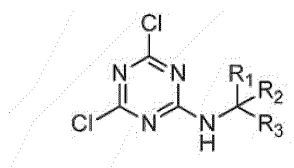
También se describen procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o un compuesto de uno cualquiera de los casos descritos en esta invención que comprenden hacer reaccionar



con

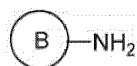


En algunos casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), hacer reaccionar

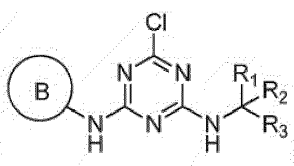


5

con

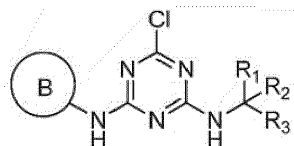


para proporcionar

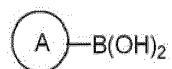


10

y la etapa (2), hacer reaccionar

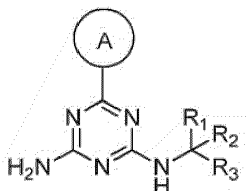


con

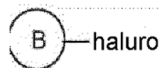


15

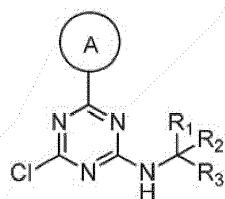
También se describen procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o un compuesto de uno cualquiera de los casos descritos en esta invención que comprenden hacer reaccionar



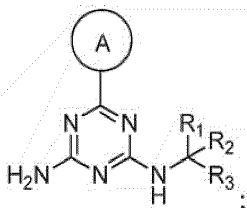
con



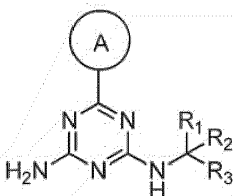
En algunos casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), hacer reaccionar



con NH_3 para proporcionar

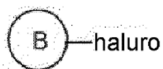


y la etapa (2), hacer reaccionar

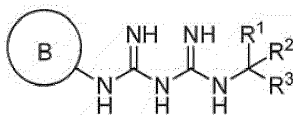


5

con

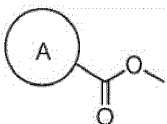


También se describen procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o un compuesto de uno cualquiera de los casos descritos en esta invención, que comprenden hacer reaccionar

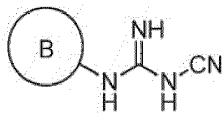


10

con

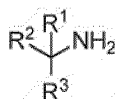


En algunos casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), hacer reaccionar

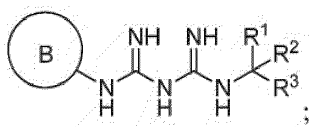


15

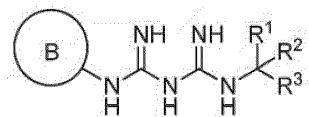
con



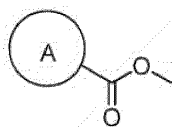
para proporcionar



y la etapa (2), hacer reaccionar

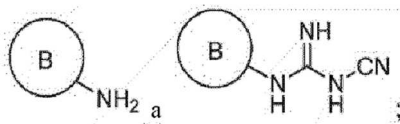


con

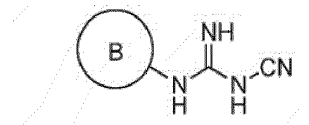


5

En otros casos, los procedimientos anteriores comprenden la etapa (1), convertir

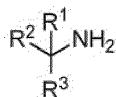


la etapa (2), hacer reaccionar

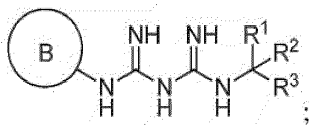


10

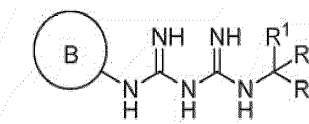
con



para proporcionar

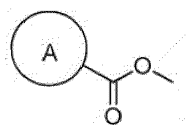


y la etapa (3), hacer reaccionar



15

con



Los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente exentos de otro posible enantiómero o estereoisómero. El

20

término “sustancialmente exento de otros estereoisómeros”, como se emplea en esta invención, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %. El término “enriquecido” significa que al menos el porcentaje indicado de una preparación es el compuesto que

tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los procedimientos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto determinado se conocen en la técnica y pueden aplicarse como sea posible a los compuestos finales o al material de partida o los productos intermedios.

En ciertos casos, el compuesto de fórmula I o II está enriquecido en una estructura, o estructuras, que tienen una estereoquímica seleccionada en uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en el estereoisómero específico en al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.

Los compuestos de fórmula I o II también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C , O puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C y/u O en al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.

A menos que se indique de otro modo, cuando un compuesto descrito se nombra o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Los compuestos también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en dichos casos, un caso incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en esta invención, incluso aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica (p. ej., la alquilación de un sistema anular puede dar como resultado la alquilación en múltiples puntos, un caso incluye todos esos productos de reacción y tautómeros de ceto-enol). En esta invención se describen todas estas formas isoméricas de dichos compuestos.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge y col., 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts”. J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el ion amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (p. ej., NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario habitual es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (p. ej., $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, místico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los mesilatos de cada compuesto de la tabla 1 se incluyen explícitamente en esta invención. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Por lo tanto, los compuestos descritos en esta invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales, hidratos y profármacos, si procede. Los compuestos descritos en esta invención se pueden modificar y convertir en profármacos añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, p. ej., el direccionamiento a un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, los profármacos) se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico determinado (p. ej., sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (p. ej., fosfatos, ésteres de aminoácidos (p. ej., valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Los fosfatos de calcio y sodio de cada compuesto de la tabla 1, si procede, se incluyen explícitamente en esta

invención. Los ésteres de aminoácidos (p. ej., valina) de cada compuesto de la tabla 1, si procede, se incluyen explícitamente en esta invención.

Composiciones y vías de administración

Los aspectos y las realizaciones a los que se hace referencia en esta sección no forman parte de la invención.

5 Los compuestos utilizados en los procedimientos descritos en esta invención se pueden formular junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarlos a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades efectivas para lograr una modulación de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad, que incluyen los descritos en esta invención.

10 El término “vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto descrito, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

15 Los vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, 20 hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como α , β y γ -ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados tales como las hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también se pueden utilizar ventajosamente para mejorar la 25 administración de compuestos de las fórmulas descritas en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado, preferiblemente mediante administración por vía oral o administración mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable y no tóxico convencional. En algunos casos, 30 el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se emplea en esta invención, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un preparado inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según procedimientos conocidos en la técnica que utilizan agentes dispersantes o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, 40 la disolución de Ringer y una disolución de cloruro sódico isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijo no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o 45 suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. También se puedan usar para fines de formulación otros tensioactivos utilizados habitualmente, tales como Tween, Span, y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que utilizados habitualmente en la preparación de formas 50 farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticamente aceptables.

55] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oral aceptable, lo que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añadan agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios para administración por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración por vía tópica de los compuestos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos aceptables incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se describen parches transdérmicos para administración por vía tópica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante un aerosol o una inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan según procedimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Cuando las composiciones comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en esta invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosis de entre aproximadamente 1 y 100 %, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95 % de la dosis administrada normalmente en una pauta de monoterapia.

Los agentes adicionales se pueden administrar independientemente, como parte de una pauta de múltiples dosis, a partir de los compuestos descritos en esta invención. Alternativamente, estos agentes pueden formar parte de una forma farmacéutica única, mezclada junto con los compuestos en una composición única.

Los compuestos descritos en esta invención se pueden administrar, por ejemplo, mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en un preparado oftálmico, o mediante inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente, dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco particular. Los procedimientos de esta invención contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o declarado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará en función del hospedador tratado y del modo de administración particular. Un preparado típico contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichos preparados contienen de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores a las citadas anteriormente. Las dosis y pautas de tratamiento específicas para cualquier sujeto particular dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la predisposición del sujeto a la enfermedad, la afección o los síntomas, y el criterio del médico responsable del tratamiento.

Tras la mejora de la afección de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se puede reducir, en función de los síntomas, a un nivel en el que la afección mejorada se mantiene en el momento en que los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de fórmula estructural I o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de esta invención, pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

Procedimientos de Uso

Los aspectos y las realizaciones a los que se hace referencia en esta sección no forman parte de la invención.

Las actividades inhibitoras de los compuestos proporcionados en esta invención contra los mutantes de IDH2 (p. ej., IDH2R140Q e IDH2R172K) se pueden ensayar mediante procedimientos descritos en el ejemplo 12 de referencia o procedimientos análogos.

Se proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de un mutante de IDH2 que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesita con un compuesto de fórmula estructural I o II, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer que se va a tratar está caracterizado por un alelo mutante de IDH2, donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172G.

También se proporcionan procedimientos para tratar un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprenden la etapa de administrar al sujeto que lo necesita (a) un compuesto de fórmula estructural I o II, un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer que se va a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2, donde la mutación de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, el alelo mutante de IDH2 tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172G. Se puede analizar un cáncer secuenciando muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (p. ej., el aminoácido modificado presente en) una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de la IDH2.

Sin ceñirnos a la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 donde la mutación de los alelos de IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a *R*(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por tanto, los compuestos y procedimientos son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que está caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte dicha actividad, y en particular una mutación de IDH2 R140Q y/o R172K.

En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se supervisa midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, donde se indica un nivel elevado para la utilización del compuesto de fórmula I o II o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención para tratar el cáncer. Una vez determinados los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el tratamiento y/o después de la finalización del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, tales como la reducción en el número y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejora de la salud general del sujeto y las alteraciones en otros biomarcadores que están asociados a la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

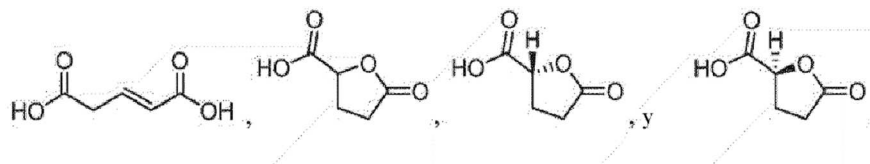
El 2HG se puede detectar en una muestra mediante CL/EM. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recoger y almacenar a -80 grados Celsius antes de la CL-EM/EM para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se puede utilizar varios procedimientos de separación por cromatografía líquida (CL) diferentes. Cada procedimiento se puede acoplar mediante ionización por electroespray negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM), con parámetros de EM optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar mediante cromatografía de fase inversa utilizando tributilamina 10 mM como agente de apareamiento iónico en la fase móvil acuosa, según una variante de un procedimiento descrito anteriormente (Luo y col. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un procedimiento permite la resolución de metabolitos del ciclo del ácido carboxílico: $t = 0$, 50 % de B; $t = 5$, 95 % de B; $t = 7$, 95 % de B; $t = 8$, 0 % de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100 % metanol. Otro procedimiento es específico para el 2-hidroxiglutarato, ejecutando un gradiente lineal rápido de 50 %-95 % de B (tampones como se definieron anteriormente) durante 5 minutos. Se puede utilizar una Synergi Hydro-RP, 100 mm $\times$ 2 mm, tamaño de partícula de

2,1 μm (Phenomonex) como columna, como se describió anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de las áreas de pico con estándares de metabolitos puros a concentraciones conocidas. Se pueden realizar estudios del flujo de metabolitos de ^{13}C -glutamina, como se describe en, p. ej., Munger y col. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

5 En una realización, se evalúa directamente el 2HG.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el procedimiento para realizar el procedimiento analítico. A modo de ejemplo, dicho derivado puede ser un derivado formado en el análisis por EM. Los derivados pueden incluir un aducto salino, p. ej., un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto salino, p. ej., un aducto de Na, p. ej., como se forma en el análisis por EM.

10 En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o están elevadas, o reducidas, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato, que se correlacionarán con el 2HG, p. ej., R-2HG.



15 Los derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados, tales como los compuestos proporcionados a continuación, o un aducto salino de los mismos:

En una realización, el cáncer es un tumor donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % de las células tumorales llevan una mutación de IDH2, y en particular una mutación IDH2 R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

20 Se describe un procedimiento para tratar un cáncer seleccionado de entre glioblastoma (glioma), síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena aguda (LMA), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma angioinmunoblástico en un paciente administrando al paciente de un compuesto de fórmula I o fórmula II en una cantidad efectiva para tratar el cáncer. En una realización más específica, el cáncer que se va a tratar es glioma, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP), leucemia mielógena aguda (LMA), melanoma, condrosarcoma o linfoma no Hodgkin (LNH) angioinmunoblástico.

30 Se sabe que el 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario de la aciduria 2-hidroxiglutarica. Esta enfermedad es causada por un déficit de la enzima 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa, que convierte el 2HG en α -KG (Struys, E. A. y col. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con déficit de 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro, según se evalúa mediante RM y análisis del LCR, desarrollan leucoencefalopatía y tienen un riesgo mayor de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Además, los niveles cerebrales de 2HG elevados dan como resultado niveles de especies reactivas del oxígeno elevados (Kolker, S. y col. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. y col. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), que contribuyen potencialmente a un riesgo mayor de cáncer. La capacidad del 2HG para actuar como un agonista del receptor de NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. y col. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). El 2HG también puede ser tóxico para las células, inhibiendo competitivamente a las enzimas que utilizan glutamato y/o α KG. Entre estas se incluyen las transaminasas, que permiten la utilización del nitrógeno del glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, y las prolil hidroxilasas dependientes de α KG, tales como las que regulan los niveles de Hif1-alfa.

40 Por tanto, se describe en esta invención un procedimiento para tratar la aciduria 2-hidroxiglutarica, particularmente la aciduria D-2-hidroxiglutarica, en un paciente administrando un compuesto de fórmula estructural I o II, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención.

45 Los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención pueden comprender adicionalmente diversas etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula estructural I o II, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula estructural I o II, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la invasividad, el estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

50 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o II, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH2 del cáncer. Esto se puede lograr mediante procedimientos habituales en la técnica, tales

como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, la distribución o el nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de fórmula I o II, o un compuesto descrito en una cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr mediante análisis espectroscópico, p. ej., análisis mediante resonancia magnética, p. ej., medición por RM y/o ERM, análisis de muestras de líquido corporal, tal como análisis de suero, médula ósea, sangre, orina o líquido de la médula espinal, o mediante análisis de material quirúrgico, p. ej., mediante espectroscopía de masas.

Politerapias

Los aspectos y las realizaciones a los que se hace referencia en esta sección no forman parte de la invención.

En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en esta invención comprenden la etapa adicional de coadministrar un sujeto que lo necesita una segunda terapia, p. ej., un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer. Los agentes terapéuticos adicionales ejemplares para el cáncer incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación, se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

El término “coadministración”, como se emplea en esta invención en lo que respecta a agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer, significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar junto con un compuesto como parte de una forma farmacéutica única (tal como una composición que comprende un compuesto y un segundo agente terapéutico como se describió anteriormente) o como formas farmacéuticas múltiples independientes. Alternativamente, el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar antes, simultáneamente a, o después de, la administración de un compuesto.

En dicha politerapia, tanto los compuestos como el segundo o los segundos agentes terapéuticos se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de una composición, que comprende tanto un compuesto como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no impide la administración independiente de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto a dicho sujeto en otro momento durante un ciclo de tratamiento. El término “coadministración”, como se emplea en esta invención en lo que respecta a un tratamiento adicional contra el cáncer, significa que el tratamiento adicional contra el cáncer se puede producir antes, simultáneamente a, simultáneamente a o después de, la administración de un compuesto.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente quimioterápico. Los ejemplos de agentes quimioterápicos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (p. ej., derivados de ácido fólico, purina y pirimidina), agentes alquilantes (p. ej., mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasas y otros agentes), y agentes hipometilantes (p. ej., decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros agentes). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, alitretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfano, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocuna, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino cladribina, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemusina, gemcitabina, implantes Gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiurea, idarubicina, ifosfomida, irinotecán, irofulvén, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucanona, manosulfán, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, Mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersén, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, Sitimagene ceradonevec, estrataplato, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicua, trietilenmelamina, triplato, tretinoína, treosulfán, trofosfomida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en esta memoria.

Como algunos fármacos funcionan mejor juntos que en solitario, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes quimioterápicos como poliquimioterapia.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido holo-trans-retinoico (ATRA), ácido 9-cis-retinoico, ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxiifenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de histona desacetilasa HDAC (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (p. ej., fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como hexametileno bisacetamida ((HMB)); vitamina D; y citocinas (tales como factores estimulantes de colonias, que

incluyen G-CSF y GM-CSF, e interferones).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida supone la utilización de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos de proteínas mutadas, hiperexpresadas o proteínas críticas de otro modo de la célula cancerosa. Los ejemplos más destacados son los inhibidores de tirosina cinasas tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, y vandetanib, así como los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®), utilizado típicamente en el cáncer de mama, y los anticuerpos anti-CD20, rituximab y tositumomab utilizados típicamente en varias neoplasias de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen aflibercept y Denileukin-diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede utilizar en combinación con un compuesto descrito en esta invención, p. ej., una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como “dispositivos de guiado” que pueden unirse a receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que están fijados a estos péptidos (p. ej., RGD) destruyen en última instancia la célula cancerosa si el núclido se descompone en las proximidades de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente inmunoterápico. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir que el propio sistema inmunitario del sujeto combata el tumor. Los procedimientos modernos para generar una respuesta inmunitaria contra los tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular de BCG para el cáncer superficial de vejiga y la utilización de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán al tumor con un efecto de injerto contra el tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto o una composición descritos en esta invención.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres se puede inhibir proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos habituales de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata. La eliminación o el bloqueo del estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden usar en combinación con un compuesto o una composición descritos en esta invención.

Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas peptídicas y de células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

EJEMPLOS

ABREVIATURAS	
anh.: anhidro	dt: doblete de tripletes
ac.: acuoso	CHCl ₃ : cloroformo
min: minuto(s)	DCM: diclorometano
mL: mililitro	DMF: dimetilformamida
mmol: milimol(es)	Et ₂ O: dietil éter
mol: mol(es)	EtOH: alcohol etílico
EM: espectrometría de masas	EtOAc: acetato de etilo

RMN: resonancia magnética nuclear	MeOH: alcohol metílico
CCF: cromatografía de capa fina	MeCN: acetonitrilo
CLAR: cromatografía líquida de alta resolución	PE: éter de petróleo
cromatografía	THF: tetrahidrofurano
Hz: hercio	AcOH: ácido acético
δ : desplazamiento químico	HCl: ácido clorhídrico
<i>J</i> : constante de acoplamiento	H ₂ SO ₄ : ácido sulfúrico
s: singulete	NH ₄ Cl: cloruro de amonio
d: doblete	KOH: hidróxido de potasio
t: triplete	NaOH: hidróxido de sodio
q: cuádruplete	K ₂ CO ₃ : carbonato de potasio
m: múltiplete	Na ₂ CO ₃ : carbonato de sodio
br: amplio	TFA: ácido trifluoroacético
qd: cuádruplete de dobletes	Na ₂ SO ₄ : sulfato de sodio
dquin: doblete de quintupletes	NaBH ₄ : borohidruro de sodio
dd: doblete de dobletes	NaHCO ₃ : bicarbonato sódico
LiHMDS: hexametildisililamida de litio	mide
NaHMDS: hexametildisililamida de sodio	HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
LAH: hidruro de litio y aluminio	HATU:
NaBH ₄ : borohidruro de sodio	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetra-
LDA: diisopropilamida de litio	metiluronio
Et ₃ N: trietilamina	BINAP:
DMAP: 4-(dimetilamino)piridina	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina	
NH ₄ OH: hidróxido de amonio	
EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	

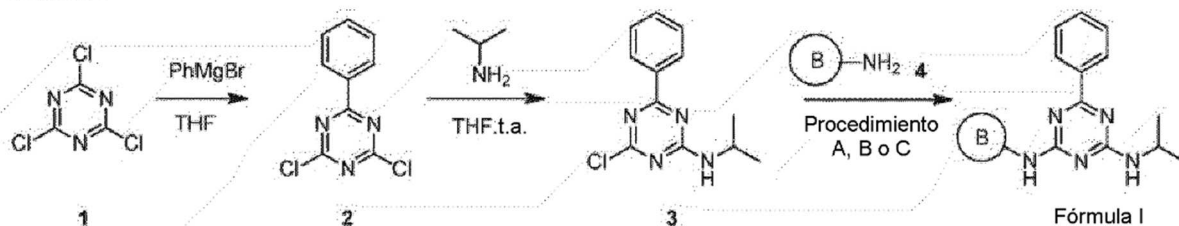
En los siguientes ejemplos, los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales (que incluyen Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se presentaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de un patrón de tetrametilsilano.

Los espectros de masas se llevaron a cabo con ionización por electrospray (ESI) a partir de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters EE.UU.).

Para los compuestos ejemplares descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (p. ej., un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de ese compuesto de tal manera que el compuesto está enriquecido en el estereocentro especificado en al menos aproximadamente 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %. El nombre químico de cada uno de los compuestos ejemplares descritos a continuación se genera mediante el software ChemDraw.

Ejemplo de referencia 1. Preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A es fenilo y $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ es isopropilo. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 1, expuesto a continuación.

Esquema 1

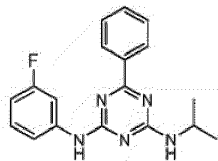


Ejemplo de referencia 1, etapa 1: preparación de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (2). A una solución de 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina (**1**, 120 g, 0,652 mol) en THF anhidro (1200 mL) se añadió bromuro de fenilmagnesio (217 mL, 0,651 mol, 3 M en éter) gota a gota de -10 a 0 °C con protección de N₂. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición de NH₄Cl saturado (200 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con éter de petróleo) para proporcionar 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 1, etapa 2: preparación de 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (3). A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (**2**; 20 g, 0,089 mol) en THF anhidro (150 mL) se añadió gota a gota mediante jeringa una solución de isopropilamina (5,25 g, 0,089 mol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente en N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ para proporcionar 4-cloro-N-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**) como un sólido blanco.

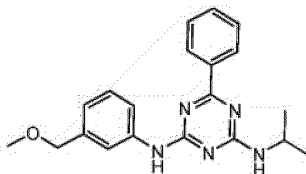
RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,17-1,24 (m, 6H), 4,16-4,35 (m, 1H), 5,46-5,54 (m, 1H), 7,18-7,50 (m, 3H), 8,31 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 34,4 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 1, etapa 3 (procedimiento A). Preparación de compuesto 178: N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina. Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)isopropilamina (**3**; 200 mg, 0,806 mmol) y 3-fluorofenilamina (135 mg, 1,215 mmol) en THF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.



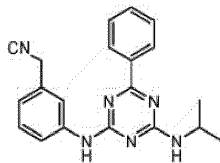
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 323,9 (M+H)⁺. Otros compuestos producidos mediante la etapa 3, procedimiento A de este ejemplo utilizando el reactivo 4 apropiado se exponen a continuación.

Compuesto 195: N²-isopropil-N⁴-(3-(metoximetil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



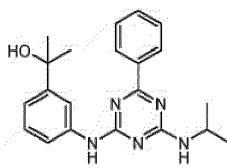
RMN ^1H (METANOL- d_4) 8,40-8,34 (m, 2H) 7,99-7,83 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 4,48 (s, 2H) 4,29-4,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 350,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 198: 2-(3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo



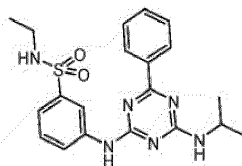
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) 8,42-8,38 (m, 2H) 8,18-8,11 (m, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 345,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 201: 2-(3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenil)propan-2-ol



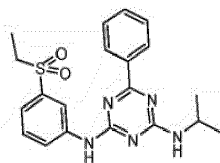
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) 8,36-8,35 (m, 2H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 364,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 204: N-etil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)bencenosulfonamida



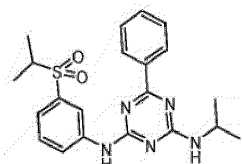
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,86-8,64 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,37-4,35 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,299-1,282 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,09-1,05 (t, 3H). CL-EM: m/z 413,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 205: N²-(3-(etilsulfonil)fenil)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



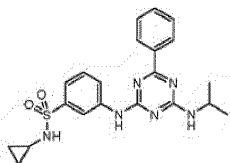
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,81-8,79 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,82-7,63 (m, 6H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 1,386-1,369 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,27-1,24 (t, 3H). CL-EM: m/z 398,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 206: N²-isopropil-N⁴-(3-(isopropilsulfonil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



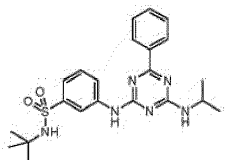
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,00-8,97 (m, 1H) 8,45-8,39 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 5H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 6H). CL-EM: m/z 412,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 341: N-ciclopropil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)bencenosulfonamida



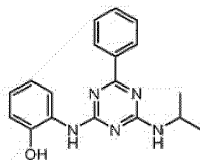
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,77-8,72 (m, 1H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 6H), 4,48-4,45 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,378-1,362 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,53-0,51 (m, 4H). CL-EM: m/z 425,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 342: N-terc-butil-3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzenosulfonamida



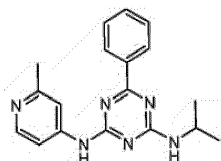
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,88-8,69 (m, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 4,40-4,37 (m, 1H), 1,304-1,288 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,21 (s, 9H). CL-EM: m/z 441,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 351: 2-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)fenol



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,40-8,32 (m, 2H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 3H), 4,45-4,21 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 321,9 ($M+H$) $^+$.

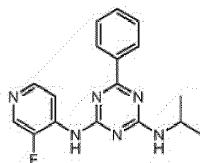
Preparación de Compuesto 288: N²-isopropil-N⁴-(2-metilpiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A una solución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)isopropilamina (**3**; 150 mg, 0,6 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió 2-metilpiridin-4-amina (78,4 mg, 0,73 mmol), CsF (310 mg, 1,21 mmol) y DIPEA (230 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró para retirar el sólido. El filtrado se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar N²-isopropil-N⁴-(2-metilpiridin-4-il) -6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina (110 mg, 57,9 %).



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,19-8,40 (m, 5H), 7,53-7,58 (m, 3H), 4,30-4,43 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 6 H). CL-EM: m/z 321,1 ($M+H$) $^+$.

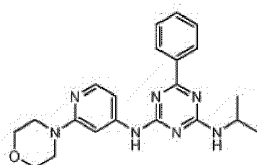
Los compuestos adicionales de fórmula I se prepararon utilizando el reactivo **4** apropiado y siguiendo la *etapa 3, procedimiento B*.

Compuesto 292: N²-(3-fluoropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



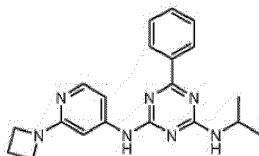
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 1,34-1,39 (m, 6H), 4,43-4,51 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 8,53-8,58 (m, 2H), 9,40-9,45 (m, 1H), 9,56-9,60 (m, 1H). CL-EM: m/z 325,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 298: N²-isopropil-N⁴-(2-morfolinopiridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



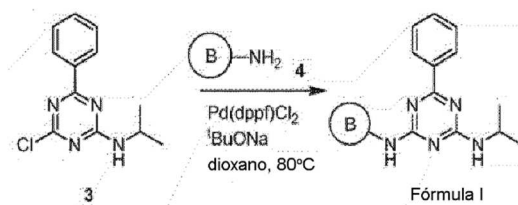
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,35-8,37 (m, 2H), 7,76-7,90 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,23-4,49 (m, 1H), 3,82-3,085 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 392,1 (M+H)⁺.

Compuesto 299: N²-(2-(azetidin-1-il)piridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

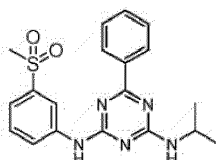


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,38-8,43 (m, 2H), 7,46-7,74 (m, 5H), 6,88-6,90 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 4H), 2,53-2,56 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 362,0 (M+H)⁺.

Preparación de compuesto 146: N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



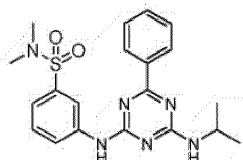
Una mezcla de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)isopropilamina (**3**; 400 mg, 1,61 mmol), 6-fluoropiridin-3-ilamina (272 mg, 2,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (120 mg, 0,164 mmol) y t-BuONa (310 mg, 3,23 mmol) se agitó a 80 °C en N₂ durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante agua, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-6-fenil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,41-8,39 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 5H), 7,62-7,45 (m, 3H), 5,55-5,20 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 384,2 (M+H)⁺

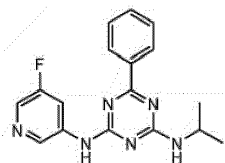
Los compuestos de fórmula 1 adicionales del ejemplo que se prepararon según el ejemplo de referencia 1, etapa 3, procedimiento C utilizando el reactivo 4 apropiado se exponen a continuación.

Compuesto 177: 3-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



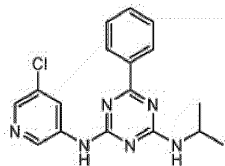
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-8,78 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,91-7,65 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 4,41-4,38 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 1,293-1,277 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 413,1 (M+H)⁺.

Compuesto 193: N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



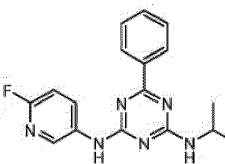
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,47-8,15 (m, 5H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,37-5,16 (m, 1H), 4,44-4,19 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 325,1 (M+H)⁺

Compuesto 194: N²-(5-cloropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



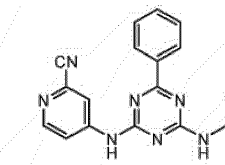
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,59-8,25 (m, 5H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,39-7,26 (m, 1H), 5,44-5,23 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 1,31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 340,9 (M+H)⁺

Compuesto 196: N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



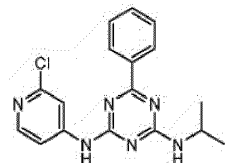
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 1,286-1,273 (d, J = 5,2 Hz, 6H). CL-EM: m/z 325,2 (M+H)⁺

Compuesto 197: 4-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



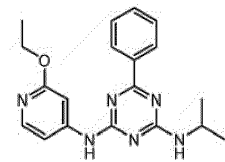
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,56-8,32 (m, 4H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 4,42-4,33 (m, 1H), 1,36-1,28 (br, 6H). CL-EM: m/z 332,1 (M+H)⁺

Compuesto 199: N²-(2-cloropiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



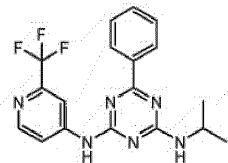
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 8,23-8,10 (m, 2H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,327-1,311 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 341,2 (M+H)⁺

Compuesto 200: N²-(2-etoxipiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



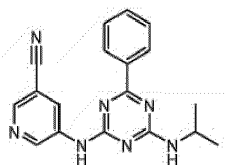
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,41-8,36 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 1,42-1,38 (t, 3H), 1,308-1,292 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 351,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 202: *N*²-isopropil-6-fenil-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



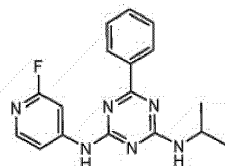
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 10,45-10,27 (m, 1H), 8,68-8,28 (m, 4H), 7,99-7,51 (m, 5H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 1,24 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 375,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 210: 5-(4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



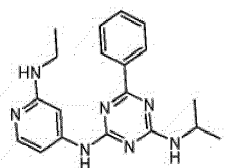
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-9,25 (m, 2H), 8,34-8,48 (m, 3H), 7,76-7,51 (m, 3H), 4,0-4,58 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 331,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 223: *N*²-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



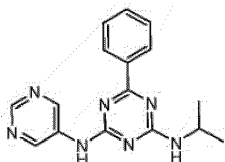
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,43-8,37 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 1H), 1,315-1,299 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 325,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 224: *N*²-(2-(etilamino)piridin-4-il)-*N*⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



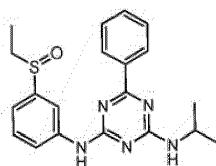
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 9H). CL-EM: m/z 350,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 266: *N*²-isopropil-6-fenil-*N*⁴-(pirimidin-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



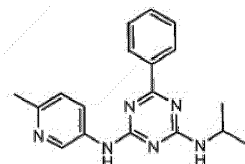
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,25-9,30 (m, 2H), 8,78-8,79 (m, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 3H), 4,25-4,62 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 308,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 277: *N*²-(3-(etilsulfonil)fenil)-*N*⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



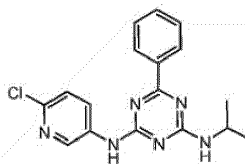
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,51-8,32 (m, 3H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,35-7,27 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM: *m/z* 382,1 (M+H)⁺.

Compuesto 281: N²-isopropil-N⁴-(6-metilpiridin-3-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



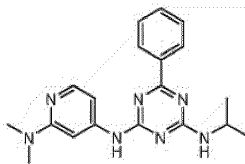
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-8,83 (m, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,32-8,13 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,46-4,22 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: *m/z* 321,2 (M+H)⁺.

Compuesto 289: N²-(6-cloropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



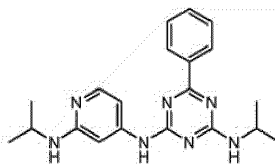
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,79-8,86 (m, 1H), 8,25-8,40 (m, 3H), 7,37-7,53 (m, 4H), 4,40-4,61 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: *m/z* 340,9 (M+H)⁺.

Compuesto 293: N²-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



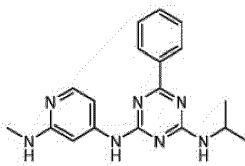
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,44-8,38 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 1,30 (dd, *J* = 8, 400 MHz, 6H). CL-EM: *m/z* 350,1 (M+H)⁺.

Compuesto 301: N²-isopropil-N⁴-(2-(isopropilamino)piridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



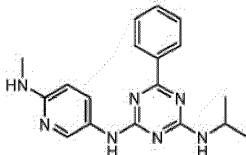
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,03-1,09 (m, 12H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 1H), 7,00 (br, 1H), 7,34-8,35 (m, 9H), 10,7 (d, 1H). CL-EM: *m/z* 364 (M+H)⁺.

Compuesto 302: N²-isopropil-N⁴-(2-(metilamino)piridin-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



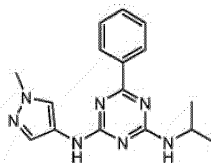
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,42-8,35 (m, 2H), 7,79-7,54 (m, 5H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,30 (dd, $J = 16,400$ MHz, 6H). CL-EM: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 303: N²-isopropil-N⁴-(6-(metilamino)piridin-3-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



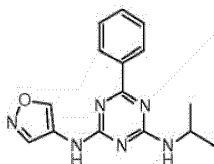
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,50 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 2H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,35 (dd, $J = 8, 400$ MHz, 6H). CL-EM: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 308: N²-isopropil-N⁴-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



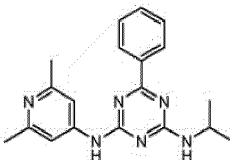
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,49-8,20 (m, 2H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7, 70-7,50 (m, 4H), 4,49-4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 310,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 309: N²-isopropil-N⁴-(isoxazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



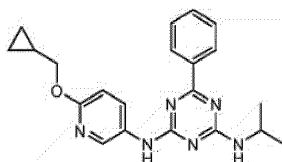
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,30-9,12 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 4,41-4,25 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 297,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 310: N²-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



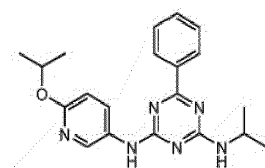
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-8,40 (m, 2H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 4,47-4,20 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 335,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 311: N²-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



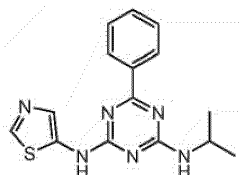
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,34 (m, 3H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,21-1,20 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 2H). CL-EM: m/z 377,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 312: N²-(6-isopropoxipiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



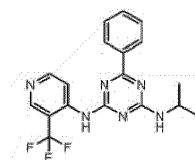
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,59-8,42 (m, 3H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 365,2 (M+H)⁺.

Compuesto 313: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(tiazol-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



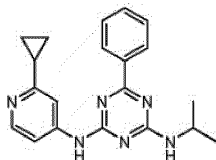
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,59-8,38 (m, 3H), 7,69-7,48 (m, 4H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 313,1 (M+H)⁺.

Compuesto 314: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



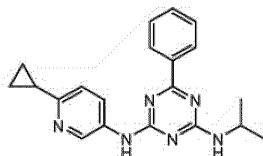
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 375,2 (M+H)⁺.

Compuesto 315: N²-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



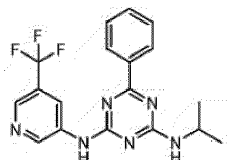
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,43-8,34 (m, 2H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,93-7,16 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 4,29-4,26 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,319-1,303 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,19-1,18 (m, 2H), 1,03-1,02 (m, 2H). CL-EM: m/z 347,3 (M+H)⁺.

Compuesto 316: N²-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



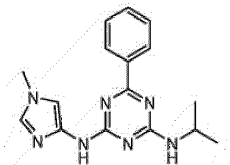
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,01-8,98 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 1,299-1,282 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,11-1,06 (m, 2H), 0,97-0,96 (m, 2H). CL-EM: m/z 347,3 (M+H)⁺.

Compuesto 329: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



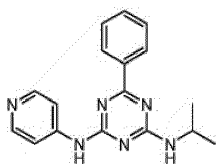
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-9,03 (m, 2H), 8,36-8,47 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,18-4,57 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 375,2 (M+H)⁺.

Compuesto 332: N²-isopropil-N⁴-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



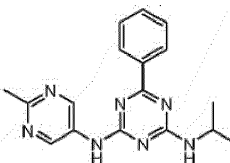
5 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,51-8,22 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,38-4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 309,9 (M+H)⁺.

Compuesto 129: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



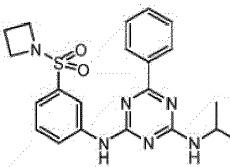
10 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 14,92 (br. s., 1H), 11,2-11,13 (m, 1H), 8,68-8,63 (m, 2H), 8,41-8,36 (m, 4H), 8,24-8,10 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 4,34-4,17 (m, 1H), 1,17 (dd, J = 4,400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 307,2 (M+H)⁺.

Compuesto 343: N²-isopropil-N⁴-(2-metilpirimidin-5-il)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



15 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,17-9,11 (m, 2H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,308-1,292 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 322,2 (M+H)⁺.

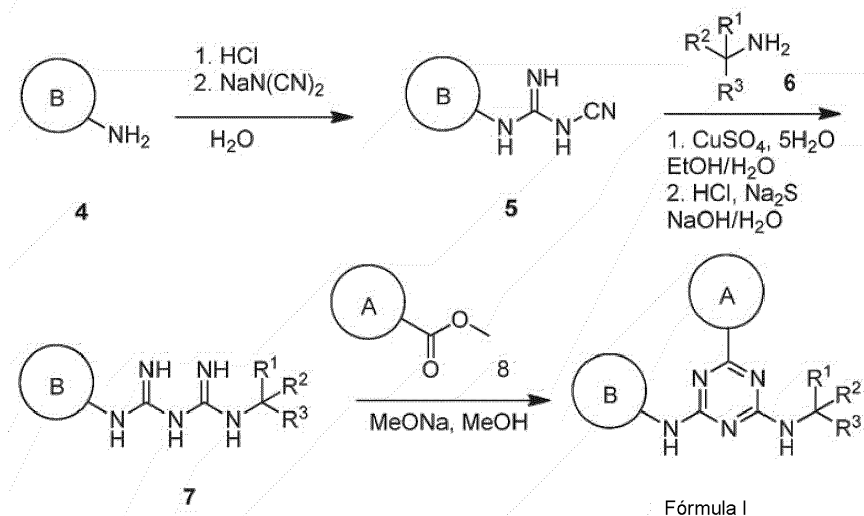
Compuesto 376: N²-(3-(azetidin-1-il-sulfonil)fenil)-N⁴-isopropil-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



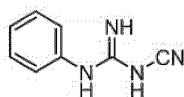
20 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99-8,86 (m, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,60-7,44 (m, 5H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,300-1,284 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 425,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 2. Preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A es piridin-2-ilo o pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituidos. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 2, expuesto a continuación.

Esquema 2



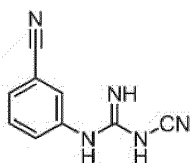
Ejemplo de referencia 2, etapa 1: preparación de 1-fenil-2-cianoguanidina (5). A una solución de $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (50 g, 0,5618 mol) en agua (430 mL) a 80 °C se añadió una solución de anilina (26,2 g, 0,28 mol) en agua y HCl conc. (132 mL/23,5 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó añadiendo bicarbonato de sodio saturado (317 mL). La mezcla se filtró y la torta del filtro se secó mediante vacío para producir 1-fenil-2-cianoguanidina como un sólido blanco.



RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 6,95 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 4 H), 9,00 (s, 1H).

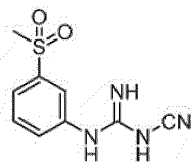
El procedimiento expuesto en **el ejemplo de referencia 2, etapa 1** se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (5) utilizando el material de partida 4 apropiado.

1-(3-cianofenil-2-cianoguanidina como un sólido marrón



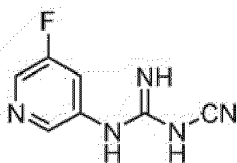
CL-EM: m/z 185,9 (M+H) $^+$.

1-metanosulfonilbencenil-2-cianoguanidina como un sólido gris pálido.

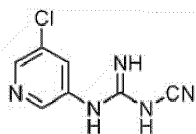


CL-EM: m/z 238,8 (M+H) $^+$.

1-3-fluoropiridin-2-cianoguanidina como un sólido pálido.

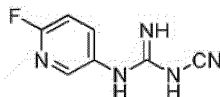


RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 7.42 (s, 2H), 7.85-8.01 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.38 (s, 1H). **1-3-cloropiridin-2-cianoguanidina** como un sólido gris pálido.

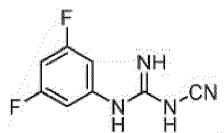


RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1 H), 8.47 (s, 1H).

5 **1-2-fluoropiridin-2-cianoguanidina** como un sólido marrón.

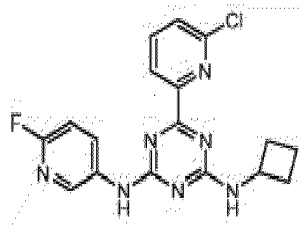


RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 7.10-7.20 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1 H), 8.15 (s, 1H). **1-3,5-difluorofenil-2-cianoguanidina** como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



10 CL-EM: m/z 196,8 (M+H) $^+$.

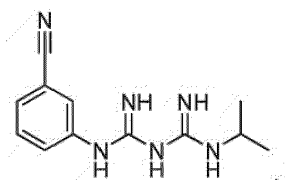
Ejemplo de referencia 2, etapa 2: preparación de 1-fenil-2-isopropilamina-diguanidina (7). A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (5,0 g, 0,031 mol) en etanol/agua (46 mL/18,4 mL) se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3,91 g, 0,01563 mol), seguido de isopropilamina (5,53 g, 0,03975 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (137 mL) y HCl ac. (15,5 mL en 93 mL de agua) a 25-30 $^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. A continuación, se añadió Na_2S (12,4 g en 62 mL de agua) y se agitó durante otros 30 min. El CuS insoluble se filtró. El filtrado se enfrió a 10 $^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota NaOH acuoso (7 g de NaOH en 50 mL de agua). La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL x 3 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1-fenil-2-isopropilamina-diguanidina como un sólido marrón.



20 RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 1.25 (d, $J = 4,8$ Hz, 6 H), 4.91-4.97 (m, 1 H), 7.17-7.39 (m, 5 H).

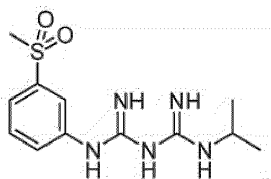
El procedimiento expuesto en el ejemplo de referencia 2, etapa 2 se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (7) utilizando el producto intermedio 5 apropiado y la amina 6 apropiada.

1-3-cianofenil-2-isopropilamina-diguanidina como un sólido marrón.



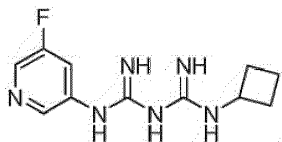
25 CL-EM: m/z 245 (M+H) $^+$.

1-metanosulfonil-2-isopropil-diguanidina como un sólido pálido.



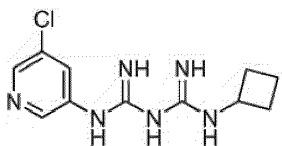
CL-EM: m/z 298 (M+H)⁺.

1-3-fluoropiridin-2-ciclobutil-diguanidina como un sólido rojo.



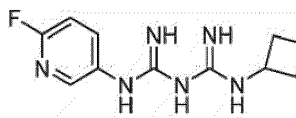
5 CL-EM: m/z 251 (M+H)⁺.

1-3-cloropiridin-2-ciclobutil-diguanidina como un sólido rojo.



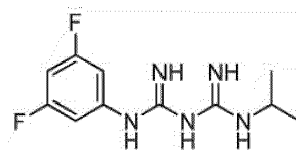
CL-EM: m/z 267 (M+H)⁺.

1-2-fluoropiridin-2-ciclobutil-diguanidina como un sólido rojo.



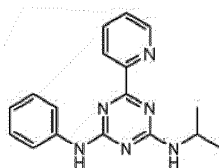
10 CL-EM: m/z 250,8 (M+H)⁺.

1-3,5-difluorofenil-2-isopropil-diguanidina como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



15 CL-EM: m/z 256 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 2, etapa 3: preparación de compuesto 214 - N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina. A una mezcla de N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (0,5 g, 2,28 mmol) y éster metílico de ácido piridina-2-carboxílico (0,312 g, 2,28 mmol) en metanol (7 mL) se añadió NaOMe (0,25 g, 4,56 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para producir N-isopropil-N'-fenil-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.

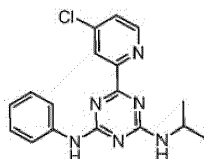


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,72-8,73 (d, 1H), 8,47-8,49 (d, 1H), 7,97-8,01 (t, 1H), 7,77-7,79 (d, 2H), 7,56-7,59 (t, 1H), 7,31-7,35 (t, 2H), 7,04-7,07 (t, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 1,30-1,31 (d, 6H). CL-EM: m/z 307,0 (M+H)⁺.

25 Los compuestos adicionales de fórmula I expuestos a continuación se produjeron de manera similar siguiendo el

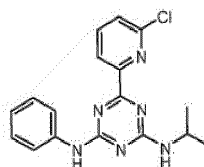
esquema 2 y utilizando los productos intermedios y reactivos apropiados.

Compuesto 228: 6-(4-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



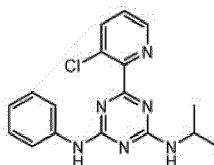
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,63-8,64 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73-7,75 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,29-7,31 (t, 2H), 7,05-7,10 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,27-1,29 (d, 6H). CL-EM: m/z 341,0 (M+H)⁺.

Compuesto 229: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



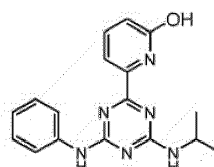
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,37-8,39 (d, 1H), 7,91-7,95 (t, 1H), 7,72-7,74 (d, 2H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,29-7,32 (t, 2H), 7,02-7,04 (t, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 1,27-1,28 (d, 6H). CL-EM: m/z 341,0 (M+H)⁺.

Compuesto 230: 6-(3-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



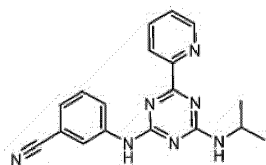
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,54-8,55 (d, 1H), 8,01-8,03 (d, 1H), 7,70-7,72 (d, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,27-7,31 (t, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 6H). CL-EM: m/z 340,9 (M+H)⁺.

Compuesto 231: 6-(4-(isopropilamino)-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ol



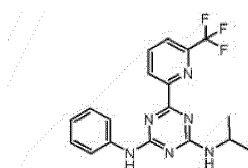
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,70-7,75 (m, 3H), 7,43-7,47 (d, 1H), 7,28-7,33 (t, 2H), 7,02-7,07 (t, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 1,33-1,35 (d, 6H). CL-EM: m/z 323,0 (M+H)⁺.

Compuesto 246: 3-(4-(isopropilamino)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzonitrilo



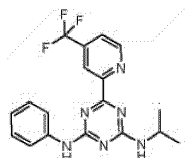
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,71-8,72 (d, 1H), 8,41-8,51 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,33-7,37 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,27-1,33 (m, 6H). CL-EM: m/z 332,0 (M+H)⁺.

Compuesto 247: N²-isopropil-N⁴-fenil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



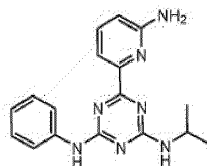
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,64-8,66 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,24-4,49 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 375,0 (M+H)⁺.

Compuesto 270: N²-isopropil-N⁴-fenil-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



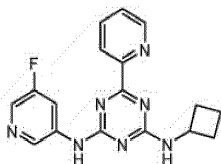
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,21-4,52 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 6H). CL-EM: m/z 375 (M+H)⁺.

Compuesto 290: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



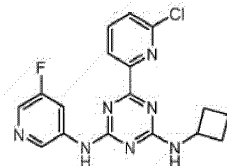
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,92-8,03 (m, 1H), 7,72-7,83 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,15-4,51 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). CL-EM: m/z 322,1 (M+H)⁺.

Compuesto 322: N²-ciclobutil-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



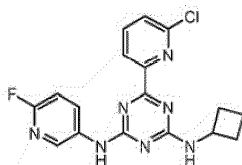
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 8,69-8,85 (m, 2H), 8,34-8,59 (m, 2H), 8,17-8,29 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 337,9 (M+H)⁺.

Compuesto 323: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-ciclobutil-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 1H), 8,27-8,42 (m, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 372,2 (M+H)⁺.

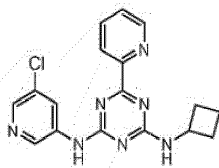
Compuesto 325: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-ciclobutil-N⁴-(6-fluoropiridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,59-8,69 (d, 1H), 8,12-8,51 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,11-7,24 (m,

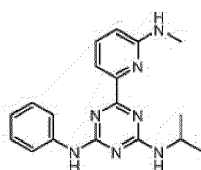
1H), 4,32-4,66 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 371,9 (M+H)⁺.

Compuesto 330: N²-(5-cloropiridin-3-il)-N⁴-ciclobutil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



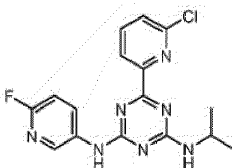
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,83-9,98 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,55-8,69 (m, 1H), 8,31-8,52 (m, 1H), 8,18-8,29 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 354,2 (M+H)⁺.

Compuesto 331: N²-isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)-N⁴-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



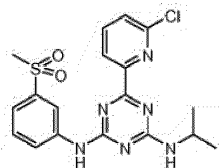
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,76 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,19-4,48 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 336,2 (M+H)⁺.

Compuesto 344: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



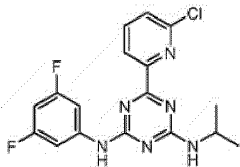
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,21-10,81 (d, 1H), 8,61-8,79 (d, 1H), 8,04-8,51 (m, 4H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 1H), 4,05-4,32 (m, 1H), 1,22 (d, 6H). CL-EM: m/z 359,9 (M+H)⁺. 381,9 (M+Na)⁺.

Compuesto 326: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



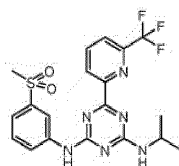
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,46-8,47 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 4,32-4,50 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,28-1,32 (d, 6H). CL-EM: m/z 418,9 (M+H)⁺.

Compuesto 340: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



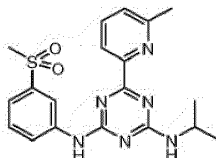
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,41-8,45 (t, 1H), 8,00-8,04 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 6,64-6,69 (t, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 1,29-1,35 (d, 6H). CL-EM: m/z 377,2 (M+H)⁺.

Compuesto 358: N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonyl)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



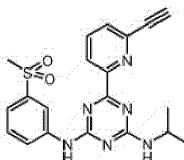
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 4,35-4,47 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, 6H). CL-EM: m/z 453,2 (M+H)⁺.

Compuesto 359: N²-isopropil-6-(6-metilpiridin-2-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



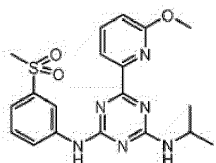
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,60-9,03 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,70-8,05 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). CL-EM: m/z 399,2 (M+H)⁺.

Compuesto 360: 6-(6-etinilpiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



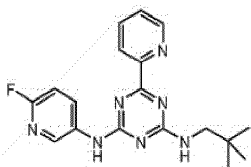
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,71-7,95 (m, 4H), 4,45 (br, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,39 (d, 6H). CL-EM: m/z 409,2 (M+H)⁺.

Compuesto 361: N²-isopropil-6-(6-metoxipiridin-2-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



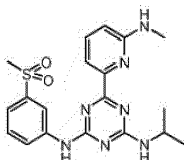
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,55-8,99 (m, 1H), 7,82-8,13 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,34 (d, 6H). CL-EM: m/z 414,9 (M+H)⁺, 436,9 (M+Na)⁺.

Compuesto 363: N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-neopentil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



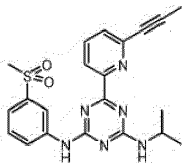
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,82 (d, 1H), 8,47-8,54 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 5,40-5,77 (m, 1H), 3,31-3,49 (m, 2H), 1,00 (s, 9H). CL-EM: m/z 354,2 (M+H)⁺.

Compuesto 364: N²-isopropil-6-(6-(metilamino)piridin-2-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



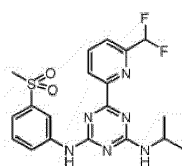
RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,00-10,31 (br, 1H), 8,61-8,82 (m, 1H), 7,53-8,82 (m, 5H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,07 (d, 6H), 1,31-1,37 (m, 6H). CL-EM: m/z 414,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 365: N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(prop-1-ynil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



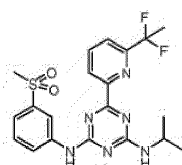
5 RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,80-7,86 (m, 3H), 7,71-7,75 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,17 (d, 3H), 1,40 (d, 6H). CL-EM: m/z 423,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 366: 6-(6-(difluorometil)piridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



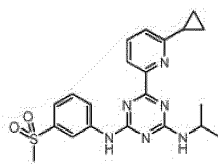
10 RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,71 (t, 1H), 6,70-7,10 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,39 (d, 6H). CL-EM: m/z 434,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 395: 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



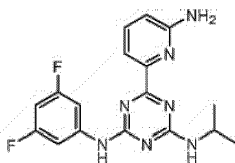
15 RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 3H), 2,11 (t, 3H), 1,32 (d, 6H). CL-EM: m/z 449,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 471,3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Compuesto 397: 6-(6-ciclopropilpiridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,21-8,2 (d, 1H), 7,76-7,80 (t, 2H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 1H), 1,31-1,32 (d, 6H), 1,02-1,12 (m, 4H). CL-EM: m/z 425,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 398: 6-(6-aminopiridin-2-il)- N^2 -(3,5-difluorofenil)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

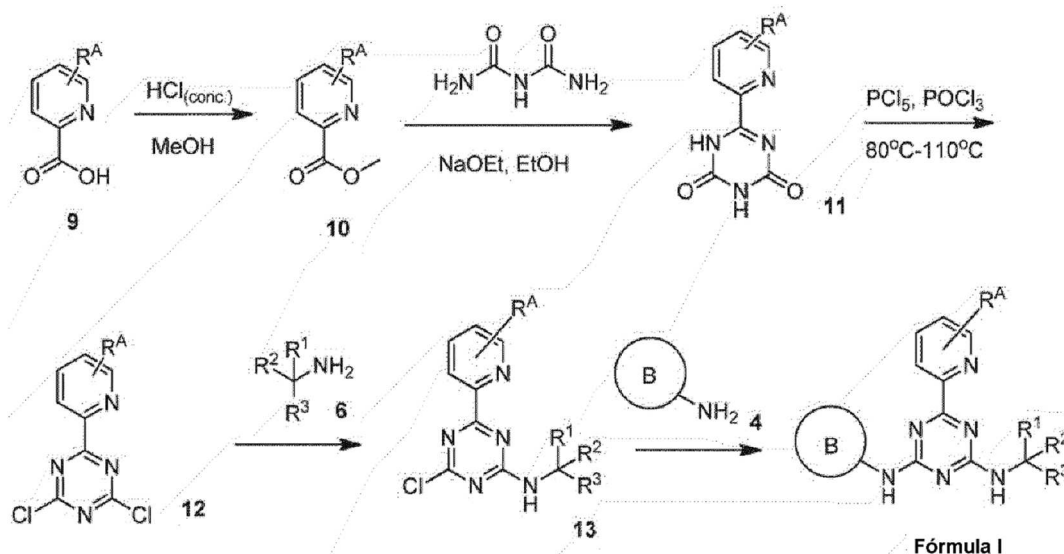


RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,66-7,70 (t, 1H), 7,56-7,60 (t, 1H), 7,49-7,51 (d, 2H), 6,70-6,73 (d, 1H), 6,53-6,57 (t, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 6H). CL-EM: m/z 358,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

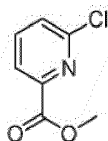
25 **Ejemplo de referencia 3. Preparación de compuestos de fórmula I adicionales donde el anillo A es piridin-2-ilo sustituido.** Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 3, expuesto a continuación. El compuesto 409 es relevante en el contexto de la invención, los compuestos 334 a 408, 410 y 411 se describen

como referencia.

Esquema 3



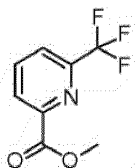
Ejemplo 3, etapa 1: preparación de éster metílico de ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (10). A una solución de ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (48 g, 0,31 mol) en metanol (770 ml) se añadió HCl concentrado (6 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas y a continuación se concentró para retirar los productos volátiles. El producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar éster metílico del ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico como un sólido blanco.



CL-EM: m/z 172,0 (M+H)⁺.

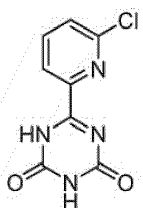
El procedimiento expuesto en el *ejemplo 3, etapa 1* se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (10) utilizando el material de partida 9 apropiado.

Éster metílico de ácido 6-trifluorometilpiridina-2-carboxílico.



CL-EM: m/z 206 (M+H)⁺.

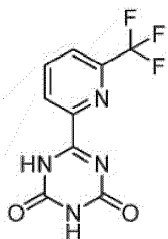
Ejemplo 3, etapa 2: preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona. A una solución de Na (32 g, 0,16 mol) en etanol (500 mL) se añadió 6-cloropicolinato de metilo (32 g, 0,16 mol) y biuret (5,3 g, 0,052 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, se concentró para proporcionar un residuo que se vertió en agua, y se añadió solución sat. de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona como un sólido blanco.



CL-EM: m/z 225 (M+H)⁺.

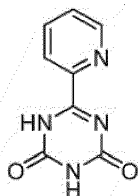
El procedimiento expuesto en el *ejemplo 3, etapa 2* se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (11) utilizando el material de partida 10 apropiado.

6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona como un sólido blanco pálido.



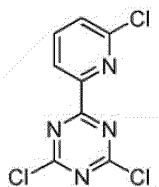
CL-EM: m/z 259 (M+H)⁺.

6-piridin-2-il-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona.



RMN ¹H (DMSO-d₄): δ 11,9-12,5 (s, 1H), 11,3-11,6 (s, 1H), 8,7-8,9 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 1H).

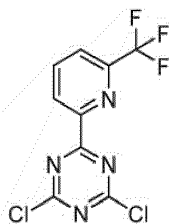
Ejemplo 3, etapa 3: preparación de 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina. A una solución de 6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (3,0 g, 0,013 mol) en POCl₃ (48 mL) se añadió PCl₅ (23 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas y a continuación se concentró para retirar los productos volátiles. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina como un sólido marrón.



CL-EM: m/z 260,9 (M+H)⁺.

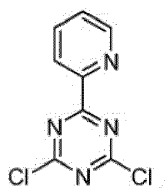
El procedimiento expuesto en el *ejemplo 3, etapa 3*, junto con el producto intermedio de partida 11 apropiado, se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (12).

2,4-dicloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina como un sólido amarillo claro.



CL-EM: m/z 294,9 (M+H)⁺.

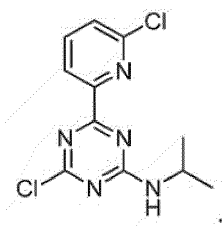
2,4-dicloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina (1,0 g, 80 %) como un sólido marrón.



CL-EM: m/z 227,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 3, etapa 4: preparación de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3, 5-triazin-2-amina. A una solución de 2,4-dicloro-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina (2,0 g, 0,0077 mol) en THF anhidro (20 mL) se añadió isopropilamina (0,45 g, 0,0077 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

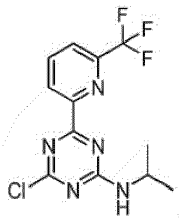


10

CL-EM: m/z 221,1 (M+H)⁺.

El procedimiento expuesto en la etapa 4 utilizando el producto intermedio de partida 12 apropiado y la amina 6 se utilizó para producir los siguientes productos intermedios (13).

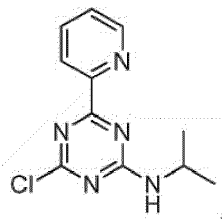
4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il-isopropilamina.



15

CL-EM: m/z 318,1 (M+H)⁺.

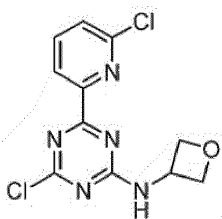
(4-cloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazin-2-il)isopropilamina.



CL-EM: m/z 249,9 (M+H)⁺.

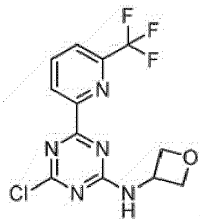
20

4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



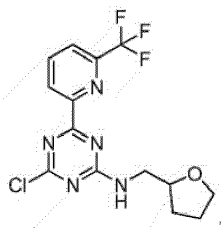
CL-EM: m/z 298,2 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il-oxetan-3-ilamina, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



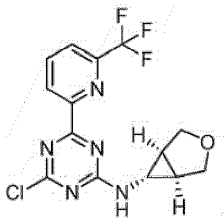
5 CL-EM: m/z 332,1 (M+H)⁺.

4-cloro-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



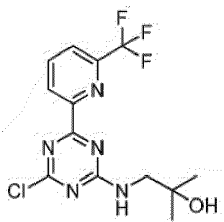
CL-EM: 360,1 (M+H)⁺.

10 **[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amina**, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



CL-EM: m/z 358,1 (M+H)⁺.

1-[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol.

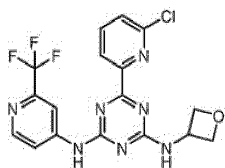


15

CL-EM: 348,0 (M+H)⁺.

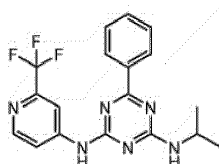
Ejemplo 3, etapa 5: preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina - Compuesto 356. A una solución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (0,23 g, 0,78 mmol) en dioxano anhidro (3 mL) se añadió 2-trifluorometilpiridin-4-ilamina (0,13 g, 0,78 mmol), t-BuONa (0,15 g, 1,56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,057 g, 0,078 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C en N₂ durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con NaSO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.

20



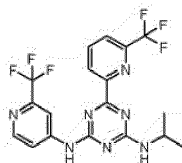
RMN ^1H (metanol- d_4): δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,3-8,1 (m, 0,5H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 0,6H), 7,6 (m, 1H), 5,1-5,5 (m, 1 H), 5,0 (m, 2 H), 4,7 (m, 2 H). CL-EM: m/z 424,2 (M+H) $^+$. Los compuestos de fórmula I adicionales expuestos a continuación se produjeron de manera similar siguiendo el esquema 3 y utilizando los productos intermedios y reactivos apropiados.

Compuesto 334: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



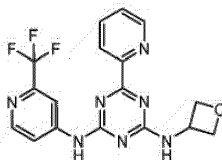
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,65-8,75 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 8,15-8,3 (m, 0,5H), 8,0 (m, 1H), 7,82 (m, 0,6H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,3 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 375,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 335: N²-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



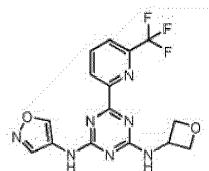
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,6 (m, 2H), 8,5 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,78 (m, 0,7H), 4,24-4,27 (m, 1H), 1,3 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 444,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 336: N²-(oxetan-3-il)-6-(piridin-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



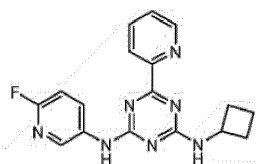
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,46-8,52 (m, 3H), 7,89-8,23 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 5,15-5,55 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). CL-EM: m/z 390,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 337: N²-(isoxazol-4-il)-N⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



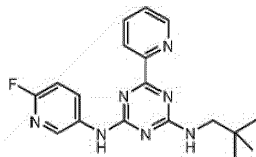
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 9,35-9,05 (m, 1H), 8,6-8,7 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 5,2-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7-4,8 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 343,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 345: N²-ciclobutil-N⁴-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



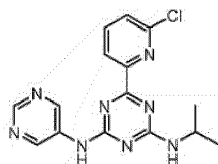
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,11 (br.s., 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,26-8,06 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 4,65-4,39 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H). CL-EM: m/z 338,2 ($M+H$) $^+$.

5 **Compuesto 363: N^2 -(6-fluoropiridin-3-il)- N^4 -neopentil-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



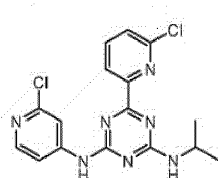
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,53-8,41 (m, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,76-4,90 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 1,01 (s, 9H). CL-EM: m/z 354,2 ($M+H$) $^+$.

10 **Compuesto 353: 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -isopropil- N^4 -(pirimidin-5-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



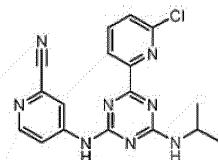
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 9,37 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 1,3 (m, 2H). CL-EM: m/z 390,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 354: 6-(6-cloropiridin-2-il)- N^2 -(2-cloropiridin-4-il)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



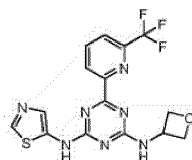
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,41-8,44 (m, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H), 7,96-8,0 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 376,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 355: 4-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



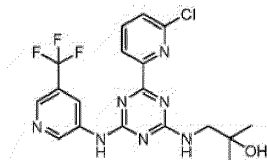
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,55-8,7 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 4,6-4,25 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 367,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 357: N^2 -(oxetan-3-il)- N^4 -(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



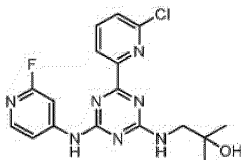
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 9,19-8,79 (m, 2 H), 8,50-8,40 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 396,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 367: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



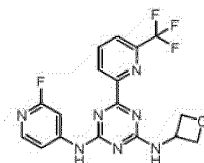
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,98-7,94 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). CL-EM: m/z 440,2 (M+H)

Compuesto 368: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



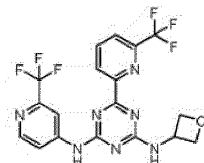
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,37-8,33 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,19 (s, 6H). CL-EM: m/z 390,2 (M+H)

Compuesto 377: N 2 -(2-fluoropiridin-4-il)-N 4 -(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



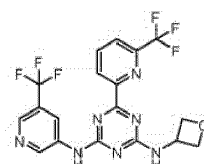
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,67 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,8-8,05 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,75 (m, 2H). CL-EM: m/z 408 (M+H) $^+$.

Compuesto 378: N 2 -(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N 4 -(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



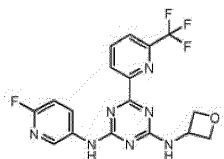
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7 (m, 1H), 8,6-8,35 (m, 2H), 8,1-8,3 (m, 1,4H), 7,85-8,0 (m, 1,7H), 5,4-5,15 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,75 (m, 2H). CL-EM: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 379: N 2 -(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N 4 -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



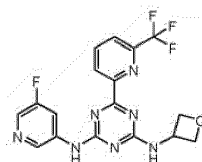
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,2-10,8 (m, 1H), 9,0-9,4 (m, 2H), 8,5-8,9 (m, 3H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,6 (m, 2H). CL-EM: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 380: *N*²-(6-fluoropiridin-3-il)-*N*⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



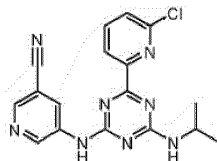
RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 8,5-8,7 (m, 2H), 8,3-8,55 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,7 (m, 2H). CL-EM: m/z 407 (M+H)⁺.

Compuesto 381: *N*²-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*⁴-(oxetan-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



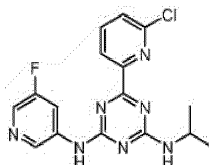
RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 8,6-8,7 (m, 3H), 8,1-8,22 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,72 (m, 2H). CL-EM: m/z 407 (M+H)⁺.

Compuesto 382: 5-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



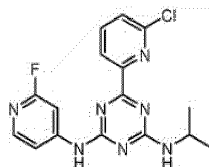
RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 9,12 (s, 1H), 8,95-8,77 (m, 2H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 4,60-4,29 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H); CL-EM: m/z 367,2 (M+H)⁺.

Compuesto 383: 6-(6-cloropiridin-2-il)-*N*²-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



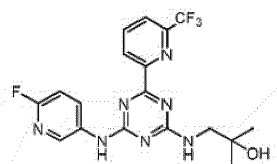
RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 8,88 (s, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 2H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 360,1 (M+H)⁺.

Compuesto 384: 6-(6-cloropiridin-2-il)-*N*²-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



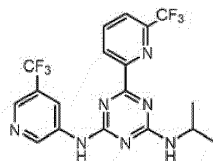
RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 8,45-8,41 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,47-4,24 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 360,1 (M+H)⁺.

Compuesto 385: 1-(4-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



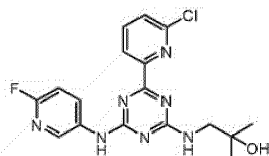
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,75 (m, 2 H), 8,42-8,56 (m, 1H), 8,26-8,30 (q, $J = 8, 1$ H), 8,04-8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 3,60-3,68 (d, $J = 32,4$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H). CL-EM: m/z 424,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 386: N²-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



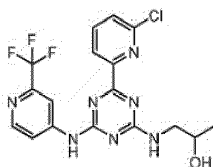
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,04-8,96 (m, 2 H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 7,96-7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,60-4,20 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 444,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 388: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



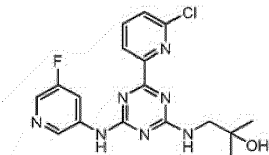
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,27 (s, 6H). CL-EM: m/z 390,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 389: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



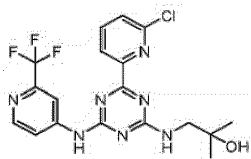
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-7,92 (m, 3H), 7,91-7,52 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 426,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 390: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



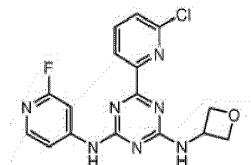
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,63-8,43 (m, 2H), 8,16-8,16 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,30 (s, 6H). CL-EM: m/z 390,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 391: 1-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



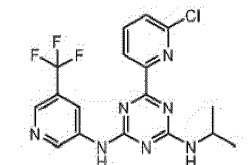
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,17 (m, 3H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,28 (s, 6H). CL-EM: m/z 440,3 (M+H).

Compuesto 393: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



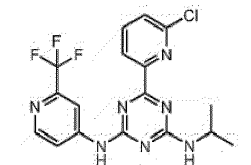
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,6-10,8 (m, 2H), 8,8-9,2 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 7,9-8,2 (m, 2,4H), 7,6-7,8 (m, 2,5H), 5,0-5,2 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,6 (m, 2H). CL-EM: m/z 373 (M+H)⁺.

Compuesto 394: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



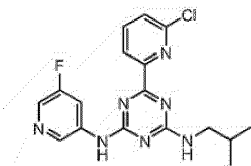
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,15-8,70 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 4,50-4,18 (m, 1H), 1,30 (d, J = 8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 410,2 (M+H)⁺.

Compuesto 396: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



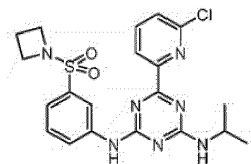
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,86-8,67 (br.s., 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,23-7,61 (m, 3H), 4,53-4,13 (m, 1H), 1,32 (s, 6H). CL-EM: m/z 410,2 (M+H)⁺.

Compuesto 399: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(5-fluoropiridin-3-il)-N⁴-isobutil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



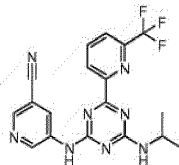
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,41 (m, 3H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,96-7,62 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,00 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 374,2 (M+H)⁺.

Compuesto 400: N²-(3-(azetidin-1-il-sulfonil)fenil)-6-(6-cloropiridin-2-il)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



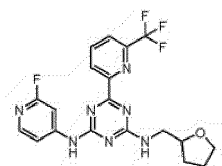
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,93 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 4H), 2,1-2,06 (m, 2H), 1,32-1,30 (d, J = 8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 459,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 401: 5-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



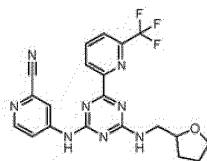
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,96-8,84 (m, 2H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,42-8,397 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,87-7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47-4,12 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 401,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 402: N^2 -(2-fluoropiridin-4-il)- N^4 -((tetrahidrofuran-2-il)metil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



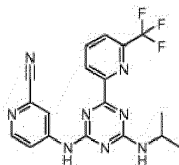
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 10,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H). CL-EM: m/z 436,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 403: 4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



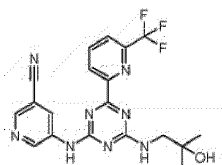
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,68 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 14,0 Hz, 5,8 Hz, 2H), 8,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H). CL-EM: m/z 443,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 404: 4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



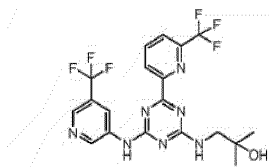
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,72-8,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 10,4 Hz, 6,0 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 4,49-4,25 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 401,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 405: 5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



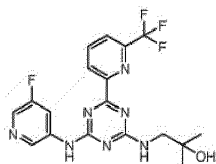
25 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,03-9,12 (m, 1H), 8,70-8,78 (m, 3H), 8,37-8,45 (m, 1H), 8,18-8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,35 (s, 6H). CL-EM: m/z 431,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 406: 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



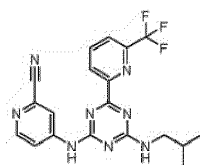
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,00-9,18 (m, 2H), 8,69-8,71 (m, 1H), 8,51-8,54 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 3,57-3,65 (d, J = 30,8 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H). CL-EM: m/z 474,2 (M+H)⁺.

Compuesto 407: 1-(4-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



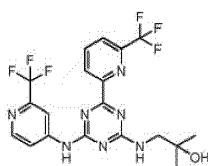
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,92 (s, 1H), 8,81-8,83 (m, 1H), 8,53-8,58 (m, 3H), 8,26-8,28 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,35 (s, 6H). CL-EM: m/z 424,2 (M+H)⁺.

Compuesto 408: 4-(4-(isobutilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



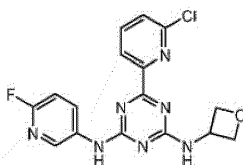
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,52-8,70 (m, 4H), 8,30-8,34 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 7,93-8,05 (m, 1H), 3,21-3,24 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95-2,00 (m, 1H), 0,96-0,98 (q, J = 3,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 415,3 (M+H)⁺.

Compuesto 409: 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,62-8,68 (m, 2H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,1 8-8,21 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 3,56-3,63 (d, J = 28 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H). CL-EM: m/z 474,3 (M+H)⁺.

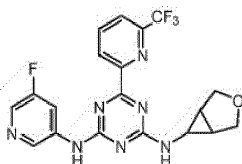
Compuesto 410: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N²-(6-fluoropiridin-3-il)-N⁴-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,50-8,31 (m, 3H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 2H), 4,61-4,59 (m, 2H)

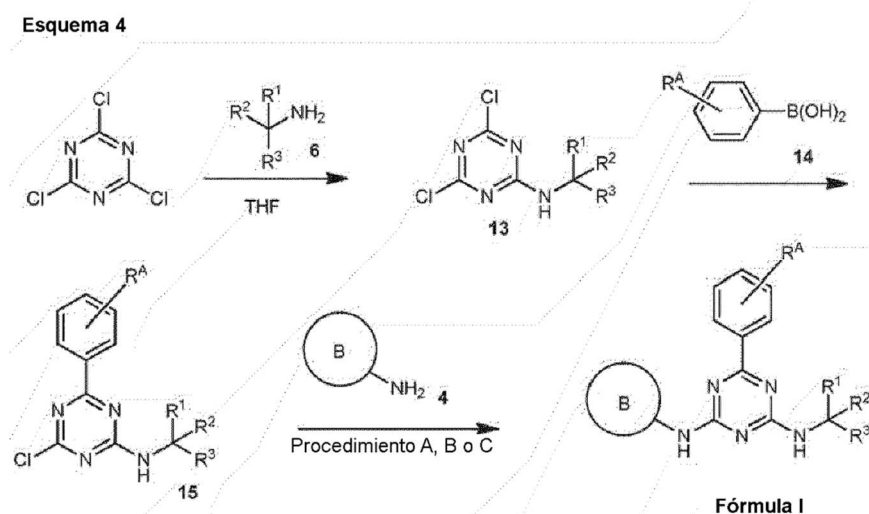
CL-EM: m/z 374,2 (M+H)⁺.

Compuesto 411: N²-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

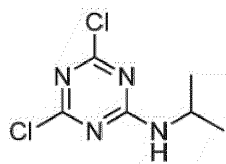


RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04-10,06 (m, 1H), 8,69-8,91 (m, 1H), 8,47-8,58 (m, 2H), 8,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,57-2,61 (m, 1H), 1,97 (s, 2H). CL-EM: m/z 434,2 ($M+H$) $^+$.

- 5 Ejemplo de referencia 4. Preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A es fenilo sustituido. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 4, expuesto a continuación.



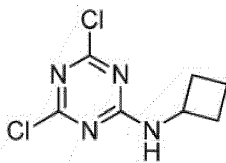
- 10 **Ejemplo de referencia 4, etapa 1: preparación de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina.** A una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4,0 g, 0,0217 mol) en THF (25 mL) se añadió isopropilamina (1,27 g, 0,0217 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH 7 mediante NaHCO_3ac . y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina como un aceite incoloro.



- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,27 (m, 6H), 4,21-4,26 (m, 1H), 5,68 (br.s., 1H).

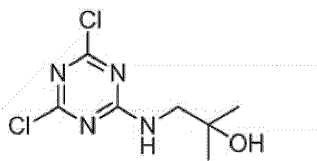
Los siguientes productos intermedios (13) se prepararon siguiendo el procedimiento de la etapa 1 y utilizando la amina 6 apropiada.

4,6-dicloro-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



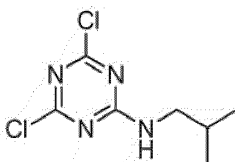
- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,71-1,83 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 2H), 4,46-4,56 (m, 1H), 6,04 (br, 1H).

1-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



CL-EM: m/z 237,0 (M+H)⁺.

4,6-dicloro-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

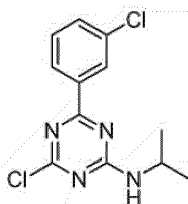


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,85 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,75-1,94 (m, 1 H), 3,30-3,33 (m, 2H), 6,29 (br, 1H).

10 **Ejemplo de referencia 4, etapa 2: preparación de 1-[4-cloro-6-(2-fluorofenil)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol.** A una mezcla de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1,0 g, 4,83 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,671 g, 0,00483 mol) y Cs₂CO₃ (3,15 g, 0,00966 mol) en dioxano/agua (12 mL/2,4 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,56 g, 483 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ para proporcionar 1-[4-cloro-6-(2-fluorofenil)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol como un sólido blanco. CL-EM: m/z 297,1 (M+H)⁺.

Los productos intermedios 15 adicionales se prepararon mediante el procedimiento del *ejemplo de referencia 4, etapa 2* utilizando el ácido borónico 14 apropiado y el producto intermedio de partida 13 apropiado.

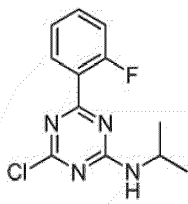
[4-cloro-6-(3-clorofenil)-[1,3,5]triazin-2-il]isopropilamina



15

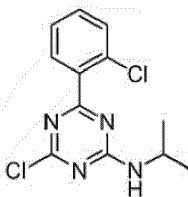
CL-EM: m/z 282,9 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina



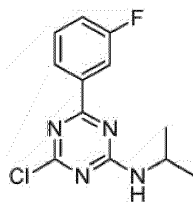
CL-EM: m/z 266,8 (M+H)⁺.

20 **4-cloro-6-(2-clorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina**



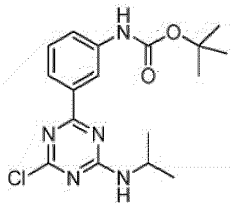
CL-EM: m/z 282,8 (M+H)⁺.

4-cloro-6-(3-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina



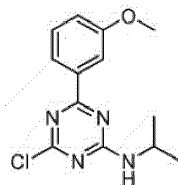
CL-EM: m/z 266,9 (M+H)⁺.

Éster *terc-butil*ico de ácido [3-(4-cloro-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il)fenil]carbámico



5 CL-EM: m/z 364,2 (M+H)⁺.

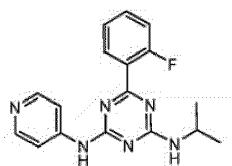
[4-cloro-6-(3-metoxifenil)-[1,3,5]triazin-2-il]isopropilamina



CL-EM: m/z 279,1 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo de referencia 4, etapa 3 (procedimiento A): preparación de compuesto 227: 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.**

Una mezcla de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (290 mg, 1,1 mmol), piridin-4-amina (103 mg, 1,1 mmol), CsF (554 mg, 2,2 mmol) y DIPEA (0,425 g, 3,3 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

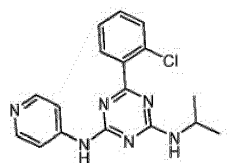


15

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H). CL-EM: m/z 325,0 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto también se preparó utilizando el procedimiento de la etapa 3 y la amina 4 apropiada.

Compuesto 226: 6-(2-clorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

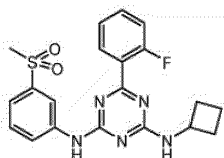


20

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,31 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 4,31-4,26 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 6H). CL-EM: m/z 341,0 (M+H)⁺.

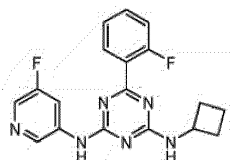
Ejemplo de referencia 4, etapa 3 (procedimiento B): compuesto 317 - N²ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluorofenil)-[1,3,5]triazin-2-il]ciclobutilamina (150 mg, 0,538 mmol) y 3-metanosulfonilfenilamina (111 mg, 0,648 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agitó a 80 °C durante 8 h. La CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 10/1) indicó que la reacción era completa y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar N-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N'-(3-metanosulfonilfenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina bruta, que se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar N-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N'-(3-metanosulfonilfenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina pura.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,00-8,61 (m, 1H), 8,16-7,76 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,30-7,18 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H). CL-EM: m/z 414,3 (M+H)⁺.

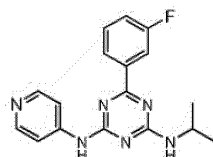
Ejemplo de referencia 4, etapa 3 (procedimiento C): síntesis de compuesto 318 - N-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N'-(5-fluoropiridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina. Una mezcla de [4-cloro-6-(2-fluorofenil)-[1,3,5]triazin-2-il]ciclobutilamina (300 mg, 1,08 mmol), 5-fluoropiridin-3-ilamina (145 mg, 1,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,11 mmol) y t-BuONa (208 mg, 2,17 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 80 °C en N₂ durante 2 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante un procedimiento estándar para obtener N-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-N'-(5-fluoropiridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,73-8,44 (m, 2H), 8,08 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,53 (br.s., 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 2,42 (br.s., 2H), 2,09 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,80 (br.s., 2H). CL-EM: m/z 355,2 (M+H)⁺.

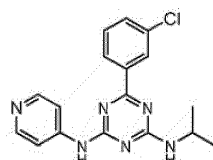
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga según el ejemplo de referencia 4, etapa 3 (procedimiento C) utilizando el producto intermedio 15 apropiado y la amina 4 apropiada.

Compuesto 184: 6-(3-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



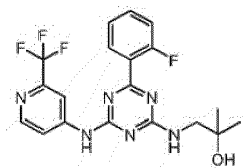
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35-8,31 (m, 2H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM: m/z 325,0 (M+H)⁺.

Compuesto 185: 6-(3-clorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



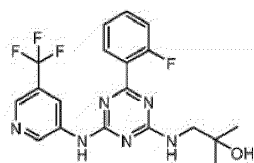
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,38-8,30 (m, 4H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 6H). CL-EM: m/z 340,9 (M+H)⁺.

Compuesto 319: 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



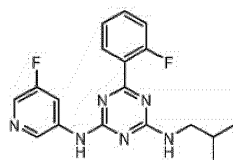
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,65 (s, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 8,19-7,85 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 423,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 392: 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



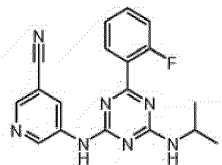
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,8-9,1 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 1,25 (m, 6H). CL-EM: m/z 428,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 320: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -(5-fluoropiridin-3-il)- N^4 -isobutil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



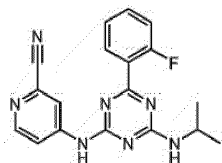
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,64-8,48 (m, 2H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6, 1H), 7,29 (t, J = 11,0, 1H), 3,32 (br.s., 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 6H). CL-EM: m/z 357,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 321: 5-(4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)nicotinonitrilo



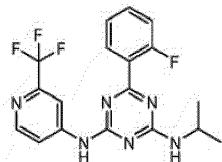
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,25-10,14 (m, 1H), 9,14 (t, J = 2,40, 1H), 8,89-8,79 (m, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 6H). CL-EM: m/z 350,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 369: 4-(4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)picolinonitrilo



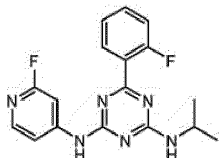
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,61-8,59 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 1,16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 350,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 370: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -isopropil- N^4 -(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



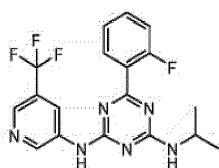
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-8,64 (m, 2H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 4,38-4,35 (m, 1H), 1,39 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 393,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 371: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -(2-fluoropiridin-4-il)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



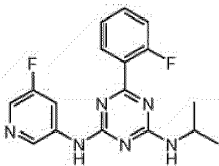
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,20-8,15 (m, 2H), 7,75-7,59 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 4,37-4,35 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 342,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 372: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -isopropil- N^4 -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



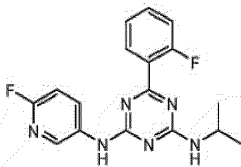
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,31-8,77 (m, 3H), 8,21 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,33-4,32 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 393,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 374: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -(5-fluoropiridin-3-il)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



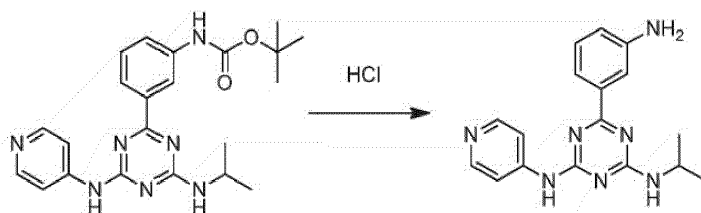
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,31 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 343,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 387: 6-(2-fluorofenil)- N^2 -(6-fluoropiridin-3-il)- N^4 -isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,30-7,05 (m, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,29 (dd, $J = 4$, 400 MHz, 6H). CL-EM: m/z 342,9 ($M+H$) $^+$.

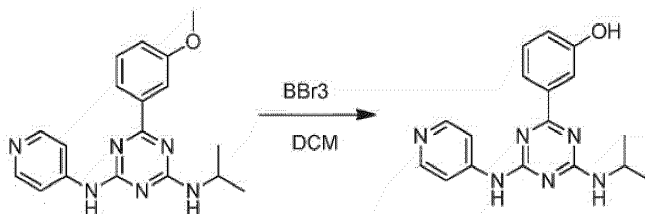
Preparación de compuesto 327: 1-[4-(3-aminofenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol



25 A una mezcla de 1-[4-(3-N-(BOC-amino)fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol (100,2 mg, 0,24 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió HCl/acetato de etilo (4 mL) a 0 °C en N_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. La CCF (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción era completa. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 1-[4-(3-aminofenil)-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol. RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,44-8,40

(m, 2H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45-4,26 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 6H). CL-EM: m/z 322,2 (M+H)⁺.

Preparación de compuesto 328: 3-[4-isopropilamino-6-(piridin-4-ilamino)][1,3,5]triazin-2-il]fenol

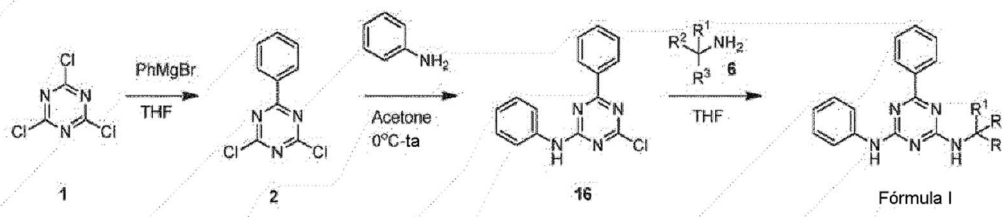


A una mezcla de N-isopropil-6-(3-metoxifenil)-N'-piridin-4-il-[1,3,5]-triazina-2,4-diamina (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 mL) se añadió BBr₃ (60 mg, 0,6 mol) a -78 °C en N₂. Se permitió que la mezcla se calentara hasta t.a. y se agitó durante 90 min antes de verterla en agua (2 mL). Después de agitar durante 20 min, se añadió a la mezcla NaHCO₃ para ajustar el pH a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 3-[4-isopropilamino-6-(piridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenol.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,12-11,05 (m, 1H), 9,72 (br.s., 1H), 8,67-8,60 (m, 2H), 8,38-8,31 (m, 2H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,433-4,17 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 6H). CL-EM: m/z 323,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 5. Preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A y el anillo B son fenilo. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 5, expuesto a continuación.

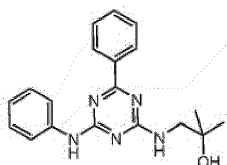
Esquema 5



Ejemplo de referencia 5, etapa 2: preparación de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina. A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina (1 g, 4,4 mol) en acetona (10 mL) se añadió gota a gota mediante jeringa una solución de anilina (0,41 g, 4,4 mol) en acetona (2 mL) a 0 °C en N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C en N₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ saturado. La torta se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina como un sólido blanco.

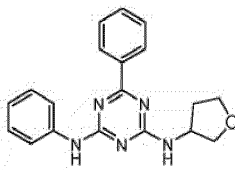
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 5,57-5,49 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 5, etapa 3: preparación de 2'6-difenil-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1'3'5'-triazina-2'4'-diamina tetrahidrofuran-3-amina. Compuesto 203: a una solución de (4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)fenilamina (150 mg, 0,532 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añadió mediante jeringa una solución de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (71 mg, 0,796 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 2-metil-1-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)propan-2-ol puro.

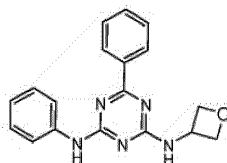


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 1,26 (s, 6H). CL-EM: m/z 336,2 (M+H)⁺.

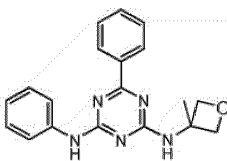
Se produjeron otros compuestos siguiendo el ejemplo de referencia 5, etapa 3 y utilizando la amina 6 apropiada.

Compuesto 174: N²,6-difenil-N⁴-(tetrahydrofuran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

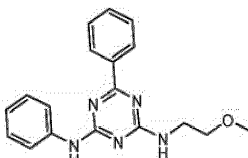
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39 (br.s., 1H), 8,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (br.s., 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H). CL-EM: m/z 333,9 (M+H)⁺.

Compuesto 175: N²-(oxetan-3-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

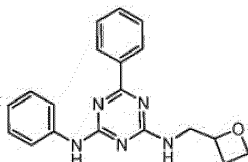
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (br.s., 2H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,30 (br.s., 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,93 (br.s., 2H), 4,69 (br.s., 2H). CL-EM: m/z 320,0 (M+H)⁺.

Compuesto 176: N²-(3-metiloxetan-3-il)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (br, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (br.s., 1H), 4,88 (br.s., 2H), 4,52-4,88 (br.s., 2H), 1,77 (s, 3H). CL-EM: m/z 334,0 (M+H)⁺.

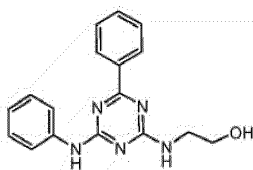
Compuesto 225: N²-(2-metoxietil)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,42-8,34 (m, 2H), 7,75 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,7-3,58 (m, 4H), 3,41 (s, 3H); CL-EM: m/z 322,0 (M+H)⁺.

Compuesto 237: N²-(oxetan-2-ilmetil)-N⁴,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

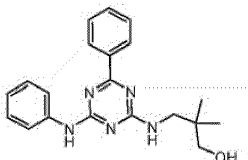
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,40-8,33 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,1-5,04 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H). CL-EM: m/z 333,9 (M+H)⁺.

Compuesto 238: 2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol



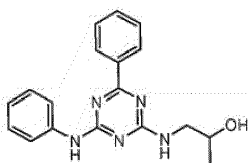
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,31 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,65-3,59 (m, 2H). CL-EM: m/z 308,0 (M+H)⁺.

Compuesto 239: 2,2-dimetil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



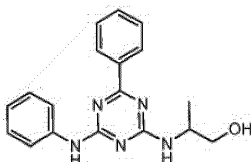
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35-8,29 (m, 2H), 7,74 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,32 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,39 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 0,94 (s, 6H). CL-EM: m/z 350,1 (M+H)⁺.

Compuesto 240: 1-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



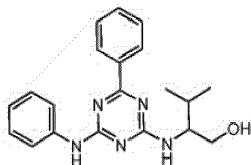
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,56-3,33 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM: m/z 321,9 (M+H)⁺.

Compuesto 241: 2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



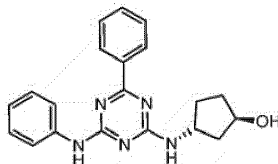
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,32 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM: m/z 322,0 (M+H)⁺.

Compuesto 242: 3-metil-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol



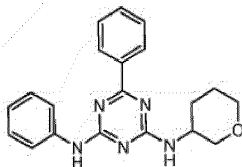
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,41-8,33 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 3H). CL-EM: m/z 350,1 (M+H)⁺.

Compuesto 267: (1R,3R)-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



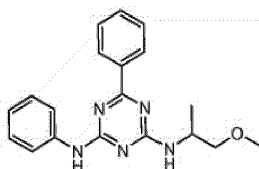
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H). CL-EM: m/z 348,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 268: $N^2,6$ -difenil- N^4 -(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



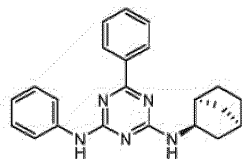
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,43-8,36 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 3H). CL-EM: m/z 348,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 269: N^2 -(1-metoxipropan-2-il)- $N^4,6$ -difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



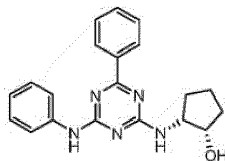
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,41-8,35 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 336,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 296: N^2 -((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)- $N^4,6$ -difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



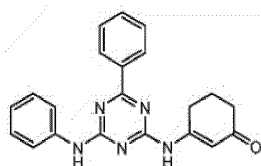
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,60-9,47 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,80-7,61 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,65-1,1 (m, 8H). CL-EM: m/z 358,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 352: (1S,2R)-2-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol



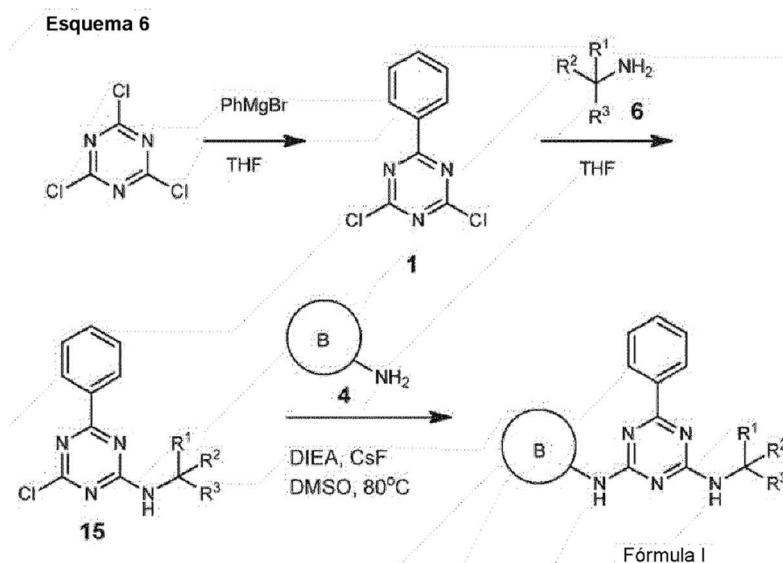
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,42-8,32 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H). CL-EM: m/z 348,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 362: 3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohex-2-enona



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 (br.s., 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (br.s., 1H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H). CL-EM: m/z 358,2 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 6. Preparación de compuestos de fórmula I adicionales donde el anillo A es fenilo. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 6, expuesto a continuación.



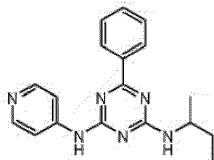
Ejemplo de referencia 6, etapa 2: preparación de terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)amina A una solución de 2,4-dicloro-6-fenil-3,5-triazina (500 mg, 2,212 mmol) en THF anhidro (4 mL) se añadió gota a gota mediante jeringa una solución de terc-butilamina (194,1 mg, 2,654 mol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente en N_2 . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para producir terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)amina como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

También se emplearon otras aminas 6 utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente para proporcionar los productos intermedios deseados y también se utilizaron directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 6, etapa 3: preparación de compuesto 227: 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Una mezcla de terc-butil-(4-cloro-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)amina (186,1 mg, 0,71 mmol), piridin-4-amina (80 mg, 0,85 mmol), CsF (107,85 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (275,30 mg, 2,13 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 6-(2-fluorofenil)-N²-isopropil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Este compuesto también se produjo mediante la etapa 3, procedimiento A del ejemplo de referencia 4.

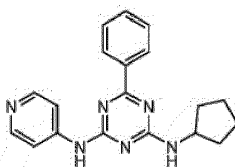
Los compuestos adicionales se producen según el esquema 6 y los procedimientos expuestos en este ejemplo utilizando la amina 6 apropiada y la amina 4 apropiada.

Compuesto 186: N²-sec-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,44-8,33 (m, 4H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,14$ Hz, 2H), 4,30-4,09 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,56$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,29$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 321,1 ($\text{M}+\text{H}$)*.

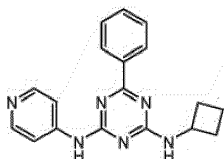
Compuesto 287: N²-ciclopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,43-8,37 (m, 4H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,52-4,36 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80-

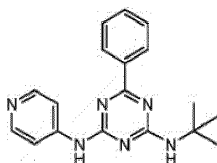
1,62 (m, 6H). CL-EM: m/z 333,1 (M+H)⁺.

Compuesto 188: N²-ciclobutil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



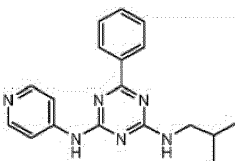
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). CL-EM: m/z 319,1 (M+H)⁺.

Compuesto 189: N²-terc-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



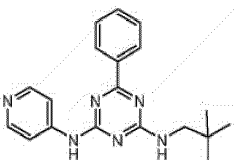
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,50-8,30 (m, 4H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 1,56 (m, 9H). CL-EM: m/z 321,1 (M+H)⁺.

Compuesto 190: N²-isobutil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



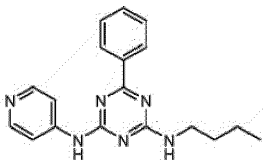
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35-8,21 (m, 4H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 3H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 321,0 (M+H)⁺.

Compuesto 191: N²-neopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



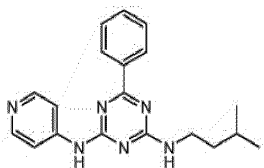
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,57-8,52 (m, 1H), 8,43-8,28 (m, 4H), 7,60-7,37 (m, 3H), 3,36 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 9,6 Hz, 9H). CL-EM: m/z 335,1 (M+H)⁺.

Compuesto 211: N²-butil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



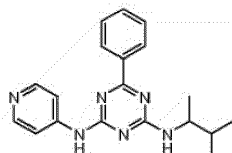
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,37-8,25 (m, 4H), 7,84 (d, J = 6,41 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,12 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,23 Hz, 3H). CL-EM: m/z 321,0 (M+H)⁺.

Compuesto 212: N²-isopentil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



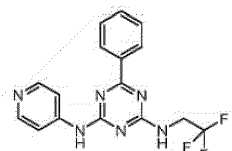
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,30-8,18 (m, 4H), 7,77 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,52 Hz, 3H). CL-EM: m/z 335,1 (M+H)⁺.

Compuesto 213: N²-(3-metilbutan-2-il)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



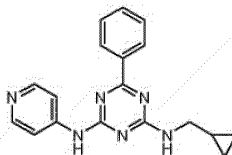
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,33-8,23 (m, 4H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,03 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 4,14-3,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,69 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). CL-EM: m/z 335,1 (M+H)⁺.

Compuesto 215: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



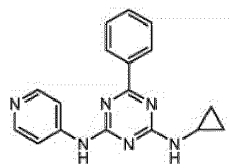
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,44 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 4,35-4,20 (m, 2H). CL-EM: m/z 346,9 (M+H)⁺.

Compuesto 216: N²-(ciclopropilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



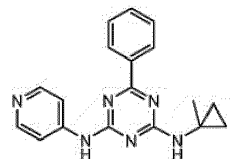
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,43-8,32 (m, 4H), 7,91 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,21 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,21 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,32 (m, 2H). CL-EM: m/z 319,0 (M+H)⁺.

Compuesto 217: N²-ciclopropil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

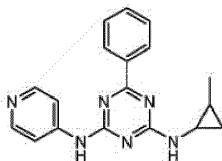


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,46-8,33 (m, 4H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 2,88-2,99 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). CL-EM: m/z 305,0 (M+H)⁺.

Compuesto 218: N²-(1-metilciclopropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

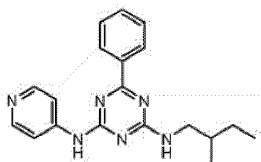


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,51-8,33 (m, 4H), 8,05-7,90 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 0,91-0,77 (m, 4H). CL-EM: m/z 319,0 (M+H)⁺.

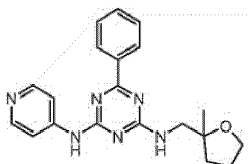
Compuesto 219: N²-(2-metiletilpropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,57-8,40 (m, 4H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,23 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,23 Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,29 (d, J = 5,43 Hz, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,70 (m, 1H); CL-EM: m/z 319,2 (M+H)⁺.

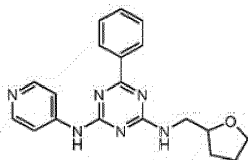
5 **Compuesto 220: N²-(2-metilbutil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



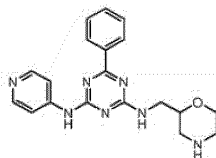
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8'47 (m' 2H)' 8'39 (d' J = 5'8° Hz' 2H)' 7'97 (m' 2H)' 7'59 (t' J = 6'44 Hz' 1H)' 7'53 (t' J = 6'44 Hz' 2H)' 3'58-3'29 (m' 2H)' 1'85 (m' 1H)' 1'6° (m' 1H)' 1'32 (m' 1H)' 1'°6-1'°2 (m' 6H). CL-EM: m/z 335'2 (M+H)⁺.

Compuesto 221: N²-((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,51-8,41 (m, 4H), 7,99 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,22 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,22 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,36 (s, 3H). CL-EM: m/z 363,1 (M+H)⁺.

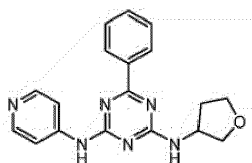
Compuesto 222: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,53-8,42 (m, 4H), 8,02 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,21 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,21 Hz, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (q, J = 7,23 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,17-1,83 (m, 4H). CL-EM: m/z 349,2 (M+H)⁺.

Compuesto 234: N²-(morfolin-2-ilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,4,5-triazina-2,4-diamina

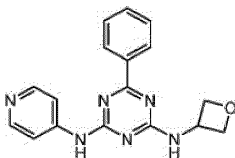
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,39-8,32 (m, 3H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H). CL-EM: m/z 364,0 (M+H)⁺.

Compuesto 235: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



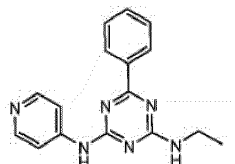
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,8-10,0 (m, 1H), 8,1-8,4 (m, 4H), 7,9-8,1 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 3H), 4,3-4,6 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,7-3,75 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), δ1,75-1,85 (m, 1H). CL-EM: m/z 335,1 (M+H)⁺.

5 **Compuesto 236: N²-(oxetan-3-yl)-6-phenyl-N⁴-(piridin-4-yl)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



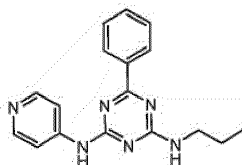
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,45-7,6 (m, 3H), 5,15-5,4 (m, 1H), 5,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H). CL-EM: m/z 320,9 (M+H)⁺.

Compuesto 248: N²-etil-6-phenyl-N⁴-(piridin-4-yl)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



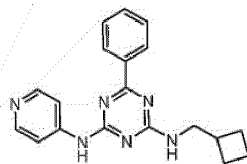
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8'5° (m' 2H)' 8'43-8'32 (m' 2H)' 7'65 (m' 2H)' 7'55-7'46 (m' 3H)' 7'2°-7'°8 (m' 1H)' 5'45-5'29 (m' 1H)' 3'66-3'54 (m' 2H)' 1'32 (t' J = 7'25 Hz' 3H). CL-EM: m/z 292'9 (M+H)⁺.

Compuesto 249: 6-phenyl-N²-propil-N⁴-(piridin-4-yl)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



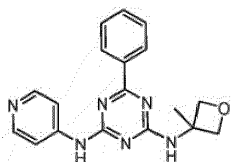
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8'46-8'35 (m' 4H)' 7'96 (m' 2H)' 7'55 (t' J = 7'25 Hz' 1H)' 7'49 (t' J = 7'25 Hz' 2H)' 3'56-3'45 (m' 2H)' 1'73 (m' 2H)' 1'°5 (t' J = 7'35 Hz' 3H); CL-EM: m/z 3°7'° (M+H)⁺.

Compuesto 250: N²-(ciclobutilmetil)-6-phenyl-N⁴-(piridin-4-yl)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



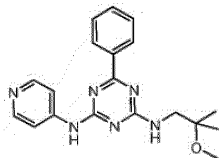
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,29-8,48 (m, 4H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 4H). CL-EM: m/z 332,4 (M+H)⁺.

Compuesto 251: N²-(3-metiloxetan-3-yl)-6-phenyl-N⁴-(piridin-4-yl)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



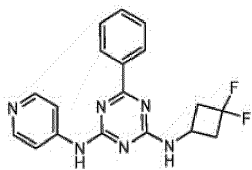
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,3-8,5 (m, 4H), 7,8-8,0 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 4,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 3H). CL-EM: m/z 334,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 252: N^2 -(2-metoxi-2-metilpropil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



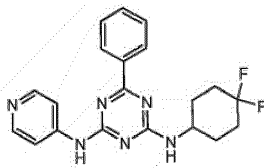
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,30-8,49 (m, 4H), 7,88-7,98 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). CL-EM: m/z 350,43 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 253: N^2 -(3,3-difluorociclobutil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



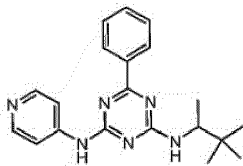
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8'27-8'18 (m' 4H)' 7'73 (m' 2H)' 7'37 (t' $J = 6'92$ Hz' 1H)' 7'31 (t' $J = 6'92$ Hz' 2H)' 4'34-4'26 (m' 1H)' 2'89 (m' 2H)' 2'53 (m' 2H). CL-EM: m/z 354'9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 254: N^2 -(4,4-difluorociclohexil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



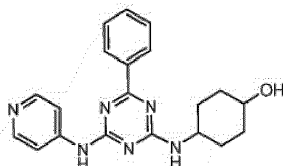
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8'47-8'35 (m' 4H)' 7'93 (m' 2H)' 7'56 (t' $J = 7'19$ Hz' 1H)' 7'5° (t' $J = 7'19$ Hz' 2H)' 4'28-4'12 (m' 1H)' 1'76-2'18 (m' 8H). CL-EM: m/z 383'1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 255: N^2 -(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



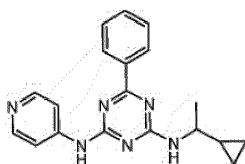
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,42 (m, 4H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,01 (s, 9H). CL-EM: m/z 349,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 256: 4-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol



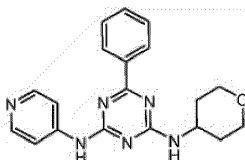
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,56-8,30 (m, 4H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 3,85-4,1 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,46-1,35 (m, 4H). CL-EM: m/z 363,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 257: N^2 -(1-ciclopropiletil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



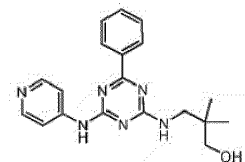
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,40-8,34 (m, 4H), 7,94-7,90 (d, J = 16 Hz, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,59 (br.s., 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 1,36-1,35 (d, J = 4 Hz, 1H), 1,05 (br.s., 1H), 0,59-0,47 (m, 3H), 0,3 (br.s., 1H). CL-EM: m/z 333,2 (M+H)⁺.

Compuesto 258: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



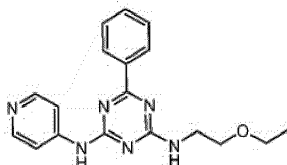
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9'38 (m' 2H)' 8'54 (m' 2H)' 7'65-7'53 (m' 3H)' 7'°3 (m' 2H)' 4'39-4'3° (m' 1H)' 4'°5 (m' 2H)' 3'64 (m' 2H)' 2'°6 (m' 2H)' 1'73 (m' 2H). CL-EM: m/z 349'2 (M+H)⁺.

Compuesto 259: 2,2-dimetil-3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



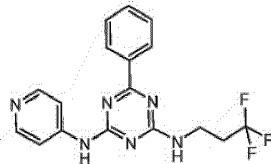
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9'38 (m' 2H)' 8'54 (m' 2H)' 7'65-7'53 (m' 3H)' 7'°3 (m' 2H)' 4'39-4'3° (m' 1H)' 4'°5 (m' 2H)' 3'64 (m' 2H)' 2'°6 (m' 2H)' 1'73 (m' 2H). CL-EM: m/z 349'2 (M+H)⁺.

Compuesto 262: N²-(2-etoxietil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



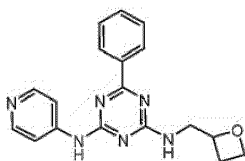
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,46-8,35 (m, 4H), 7,93-7,91 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 4,93-4,63 (m, 3H), 4,63 (br.s., 1H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM: m/z 336,9 (M+H)⁺.

Compuesto 263: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,35-8,47 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 3,75-3,82 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H). CL-EM: m/z 361,0 (M+H)⁺.

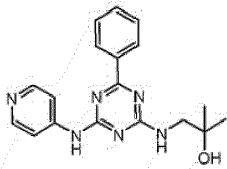
Compuesto 264: N²-(oxetan-2-ilmetil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8'47 (d' J = 5'41 Hz' 2H)' 8'36 (m' 2H)' 7'63 (m' 2H)' 7'52 (t' J = 6'84 Hz' 1H)' 7'46 (t' J = 6'84 Hz'

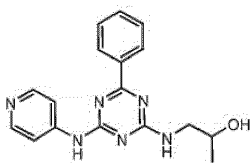
2H)' 7'18 (m' 1H)' 6'25-5'92 (m' 1H)' 5'°9 (m' 1H)' 4'65 (m' 2H)' 3'87-3'67 (m' 2H)' 2'62 (m' 2H). CL-EM: m/z 335'2 (M+H)⁺.

Compuesto 265: 2-metil-1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



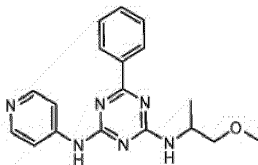
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8'51 (m' 2H)' 8'36 (d' J = 7'7° Hz' 2H)' 7'65 (d' J = 4'74 Hz' 2H)' 7'55 (t' J = 7'7° Hz' 1H)' 7'48 (t' J = 7'7° Hz' 2H)' 7'21 (m' 1H)' 5'86 (m' 1H)' 3'59 (m' 2H)' 1'33 (s' 6H). CL-EM: m/z 337'3 (M+H)⁺.

Compuesto 271: 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol



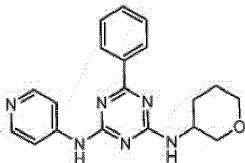
10 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,38-9,44 (m, 2H), 8,54-8,59 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 1,29-1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM: m/z 323,1 (M+H)⁺.

Compuesto 272: N²-(1-metoxipropan-2-il)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



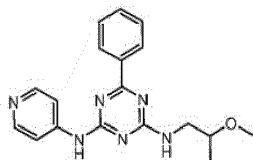
15 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,39-8,45 (m, 4H), 7,97-8,0] (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 3H), 4,35-4,62 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,32-1,33 (d, J = 4,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 337,1 (M+H)⁺.

Compuesto 273: 6-fenil-N²-(piridin-4-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



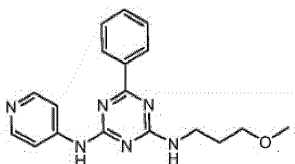
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,36-9,41 (m, 2H), 8,53-8,57 (m, 2H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,17-4,39 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,77-1,80 (m, 3H). CL-EM: m/z 349,2 (M+H)⁺.

Compuesto 274: N²-(2-metoxipropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



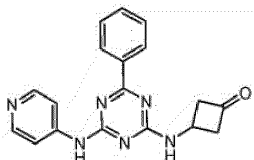
20 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 9,29-9,33 (m, 2H), 8,48-8,52 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 3,55-3,78 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,26-1,27 (d, J = 4,0 Hz, 3H). CL-EM: m/z 337,2 (M+H)⁺.

Compuesto 275: N²-(3-metoxipropil)-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



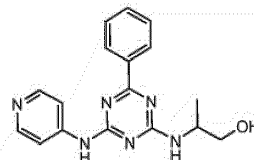
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,36-8,41 (m, 4H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H). CL-EM: m/z 337,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 276: 3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclobutadiona



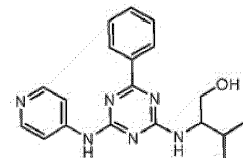
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,39-8,44 (m, 4H), 7,97 (s, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H). CL-EM: m/z 333,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 278: 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-1-ol



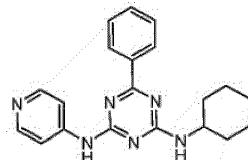
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,28-9,33 (m, 2H), 8,46-8,51 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 4,30-4,55 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H). CL-EM: m/z 323,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 279: 3-metil-2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol



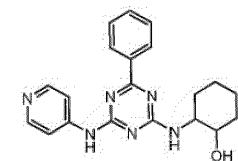
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,23-9,26 (m, 2H), 8,4 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,5 (m, 3H), 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 0,9-1,1 (m, 6H). CL-EM: m/z 351,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 280: N²-ciclohexil-6-fenil-N⁴-(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

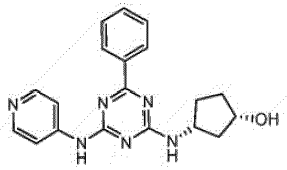


RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 6,98-7,03 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 1H), 2,08 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 1,52-1,53 (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 5H). CL-EM: m/z 347,1 (M+H) $^+$.

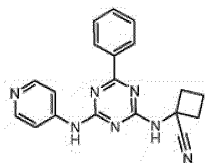
Compuesto 282: 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol



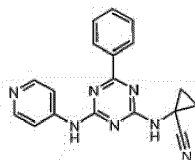
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9'18 (m 2H)' 8'32 (m' 3H)' 7'46-7'32 (m' 3H)' 6'82 (m' 2H)' 4'13-4'02 (m' 1H)' 3'96-3'90 (m' 1H)' 1'71-1'30 (m' 8H). CL-EM: m/z 363'0 (M+H) $^+$.

Compuesto 283: (1S,3R)-3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopentanol

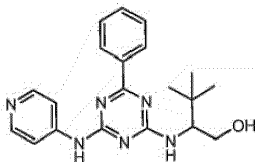
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9'37-9'22 (m' 2H)' 9'18 (m' 2H)' 8'88-8'69 (m' 1H)' 8'54-8'44 (m' 2H)' 7'71-7'57 (m' 3H)' 7'°4 (d' J = 7'85 Hz' 2H)' 4'44 (m' 1H)' 4'18 (m' 1H)' 2'33-1'54 (m' 6H). CL-EM: m/z 49'1 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 284: 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclobutanocarbonitrilo**

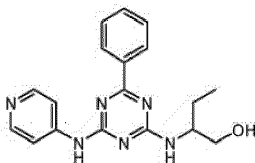
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8'47 (m' 2H)' 8'38 (m' 2H)' 7'95 (m' 2H)' 7'57 (t' J = 6'74 Hz' 1H)' 7'5° (t' J = 6'74 Hz' 2H)' 2'88 (m' 2H)' 2'57 (m' 2H)' 2'22 (m' 2H). CL-EM: m/z 344'° (M+H) $^+$.

Compuesto 285: 1-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclopropanocarbonitrilo

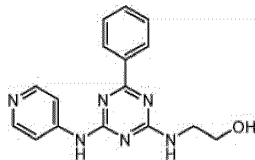
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9'46-9'35 (m' 2H)' 8'71-8'55 (m' 2H)' 7'7°-7'54 (m' 3H)' 7'°9-7'°1 (m' 2H)' 1'75 (m' 2H)' 1'46 (m' 2H). CL-EM: m/z 33°° (M+H) $^+$.

Compuesto 286: 3,3-dimetil-2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol

RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9'43 (m' 2H)' 8'59 (m' 2H)' 7'67-7'55 (m' 3H)' 7'°5 (m' 2H)' 4'53-4'3° (m' 1H)' 4'°1 (m' 1H)' 3'68 (m' 1H)' 1'°9 (s' 9H). CL-EM: m/z 365'1 (M+H) $^+$.

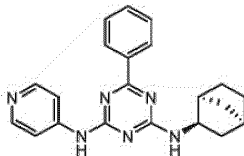
Compuesto 291: 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)butan-1-ol

RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9'38 (m' 2H)' 8'54 (m' 2H)' 7'65-7'51 (m' 3H)' 7'°1 (m' 2H)' 4'37-4'22 (m' 1H)' 3'71 (m' 2H)' 1'73 (m' 2H)' 1'°4 (m' 3H). CL-EM: m/z 337'1 (M+H) $^+$.

Compuesto 294: 2-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)etanol

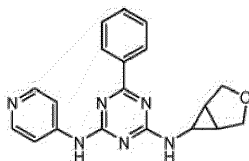
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9'4° (m' 2H)' 8'56 (m' 2H)' 7'65-7'53 (m' 3H)' 7'°3 (m' 2H)' 3'84-3'72 (m' 4H). CL-EM: m/z 3°9° (M+H) $^+$.

Compuesto 295: N^2 -((1S,2R,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



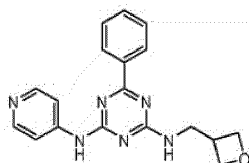
5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1°°3 (br.s.' 1H)' 8'41-8'31 (m' 4H)' 8°3-7'85 (m' 3H)' 7'59-7'52 (m' 3H)' 4'3°-4'1° (m' 1H)' 2'33-2°9 (m' 1H)' 2°5-1°9° (m' 1H)' 1°66-1°19 (m' 8H). CL-EM: m/z 359'2 (M+H) $^+$.

Compuesto 297: N^2 -(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



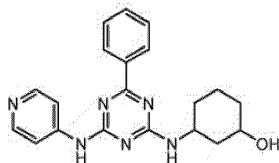
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,10 (br.s., 1H), 8,41-8,38 (m, 4H), 8,32-8,00 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,70-2,55(m, 1H), 1,96 (m, 2H). CL-EM: m/z 347,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 300: N^2 -(oxetan-3-ilmetil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



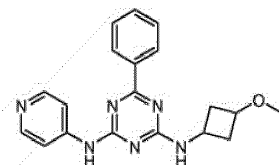
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8'38-8'3° (m' 4H)' 7'89 (m' 2H)' 7'53-7'44 (m' 3H)' 4'83 (m' 2H)' 4'56 (m' 2H)' 3'83 (m' 2H)' 3'35(m' 1H). CL-EM: m/z 335° (M+H) $^+$.

Compuesto 304: 3-(4-fenil-6-(piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)ciclohexanol



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33-8,44 (m, 4H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 3H), 3,9-4,2 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 3H), 1,26-1,36 (m, 4H). CL-EM: m/z 363,2 (M+H) $^+$.

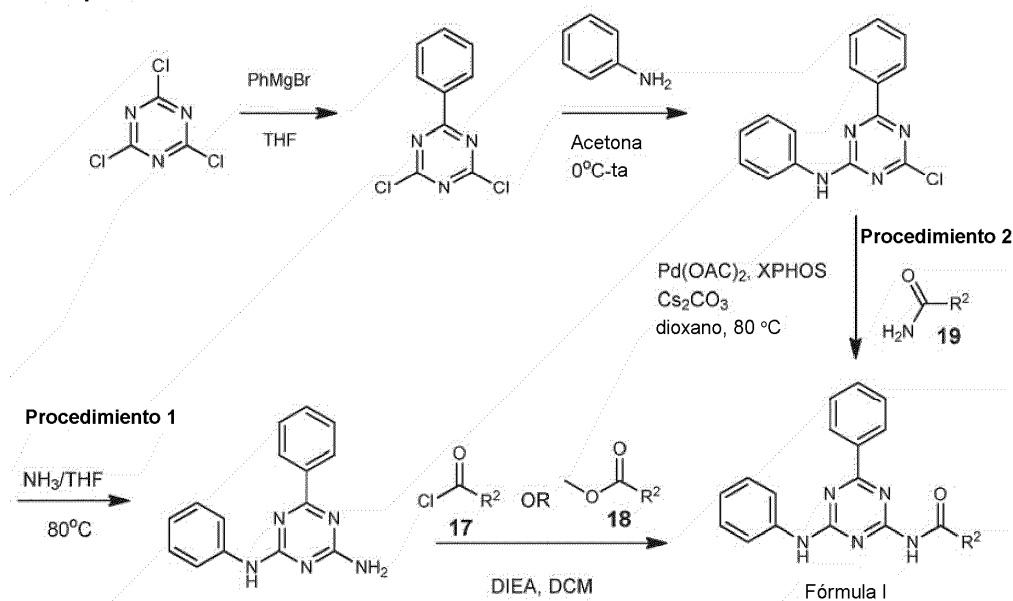
Compuesto 305: N^2 -(3-metoxiciclobutil)-6-fenil- N^4 -(piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,32-9,38 (m, 2H), 8,49-8,54 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 1H), 3,7-4,1 (m, 1H), 3,3 (br. s., 1H), 2,83-2,84 (m, 1H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,36-2,38 (m, 1H), 2,0-2,04 (m, 1H). CL-EM: m/z 349,2 (M+H) $^+$.

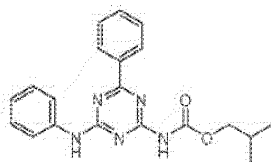
25 **Ejemplo de referencia 7. Preparación de compuestos de fórmula I donde R^1 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar $C(=O)$.** Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el esquema general 7, procedimiento 1 o 2, como se expone a continuación.

Esquema 7



Ejemplo de referencia 7, etapa 3 (procedimiento 1): preparación de N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina. Se añadió una mezcla de 4-cloro-N, 6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina (4,0 g, 0,14 mol) y NH₃·H₂O (40 mL) en THF (12 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

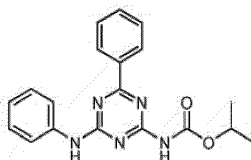
Preparación de compuesto 179: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isobutilo (procedimiento 1, etapa 4, reactivo 17). Se añadió gota a gota piridina (60 mg, 0,76 mmol) a una solución de N²,6-difenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina (100 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 mL) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó a continuación a 0 °C durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota carbonocloridato de isobutilo (63 mg, 0,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isobutilo.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (br.s., 2H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2 H), 7,07 (br.s., 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 364,0 (M+H)⁺

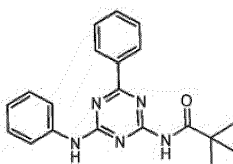
Se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención de manera similar utilizando el ejemplo de referencia 7, procedimiento 1, etapa 4 de este ejemplo y el cloridato 17 apropiado.

Compuesto 160: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de isopropilo



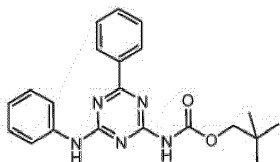
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1°48 (br.s.' 1H)' 1°12 (br.s.' 1H)' 8°38 (d' J = 7°2 Hz' 2H)' 8°°2 (br.s.' 2H)' 7°61-7°53 (m' 3H)' 7°33 (br.s.' 2H)' 7°°4 (t' J = 7°2 Hz' 1H)' 4°98 (t' J = 6°4 Hz' 1H)' 1°3° (d' J = 6°° Hz' 6H). CL-EM: m/z 35°°1 (M+H)⁺

Compuesto 183: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)pivalamida



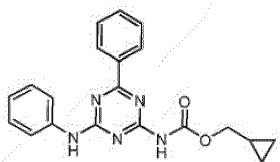
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,14 (br.s., 1H), 9,95 (br.s., 1H), 8,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,33 (br.s., 2H), 7,03 (br.s., 1H), 1,27 (s, 9H). CL-EM: m/z 348,0 ($M+H$) $^+$

Compuesto 208: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de neopentilo



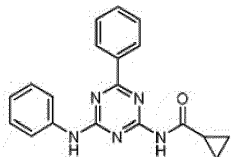
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,57 (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (br.s., 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 0,96 (s, 9H). CL-EM: m/z 378,0 ($M+H$) $^+$

Compuesto 232: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de ciclopropilmetilo



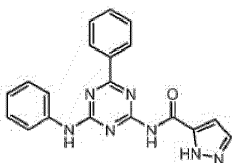
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1 $^{\circ}$ 46' (br.s., 1H), 1 $^{\circ}$ 12' (br.s., 1H), 8 $^{\circ}$ 38' (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8 $^{\circ}$ 02' (br.s., 2H), 7 $^{\circ}$ 7'-7 $^{\circ}$ 54' (m, 3H), 7 $^{\circ}$ 31' (br.s., 2H), 7 $^{\circ}$ 02' (br.s., 1H), 4 $^{\circ}$ 00' (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0 $^{\circ}$ 88'-0 $^{\circ}$ 85' (m, 1H), 0 $^{\circ}$ 56' (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0 $^{\circ}$ 35' (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). CL-EM: m/z 362 $^{\circ}$ ($M+H$) $^+$

Compuesto 233: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



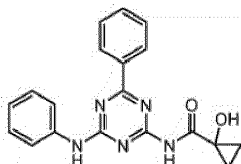
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,89. (br.s., 1H), 10,13 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,97 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,32 (br.s., 1H), 0,90-0,84 (m, 4H). CL-EM: m/z 332,1 ($M+H$) $^+$

Compuesto 347: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida



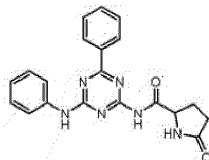
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (br.s., 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H). CL-EM: m/z 358,1 ($M+H$) $^+$

Compuesto 412: 1-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



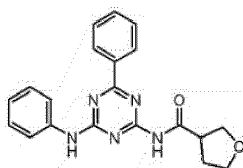
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,60-7,89 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,29 (br.s., 2H), 7,25 (br.s., 2H), 1,29 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,06 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). CL-EM: m/z 347,9 ($M+H$) $^+$

Compuesto 413: 5-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



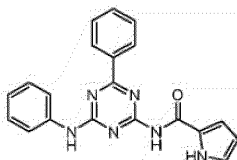
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H). CL-EM: m/z 375,2 ($M+H$) $^+$

Compuesto 415: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)tetrahydrofuran-3-carboxamida



10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55-7,37 (m, 6H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13-4,06 (m, 3H), 3,96 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,36 (q, $J = 7,26$ Hz, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H). CL-EM: m/z 362,2 ($M+H$) $^+$

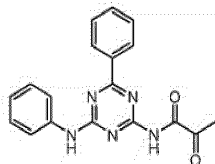
Preparación de compuesto 414: (4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-il)amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (procedimiento 1, etapa 4 reactivo 18). A una solución de (4-amino-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)fenilamina (210,6 mg, 0,8 mmol) en DCE (4 mL) se añadió Me_3Al (1 mL, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 50 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió éster metílico de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un residuo bruto, que se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar (4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-il)amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico.



20 RMN ^1H (metanol- d_4) δ : 8,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (br.s., 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,18 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H). CL-EM: m/z 357,0 ($M+H$) $^+$

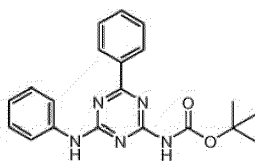
Se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención de manera similar utilizando el ejemplo de referencia 7, procedimiento 1, etapa 4 de este ejemplo, trimetilaluminio y el éster **18** apropiado.

2-oxo-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propanamida



25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,30 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,39 (br.s., 3H). CL-EM: m/z 334,2 ($M+H$) $^+$

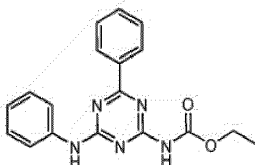
Preparación de compuesto 416: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de terc-butilo, ejemplo de referencia 7 (procedimiento 2). Una mezcla de 4-cloro-N,6-difenil-1,3,5-triazin-2-amina (141 mg, 0,5 mmol), carbamato de terc-butilo (69,6 mg, 0,6 mmol), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (24 mg, 0,05 mmol), X-phos (67,3 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (326 mg, 1 mmol) en dioxano (5 mL) se purgó con N_2 durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,24. (br.s., 1H). 10,07 (br.s., 1H), 8,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,99 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,31 (br.s., 2H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H). CL-EM: m/z 364,2 ($M+H$) $^+$.

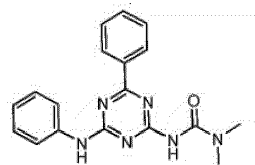
Se prepararon otros compuestos de un aspecto de la invención de manera similar utilizando el ejemplo de referencia 7, procedimiento 2 de este ejemplo y la amina 19 apropiada.

Compuesto 181: 4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilcarbamato de etilo



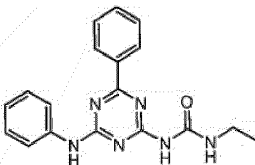
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,58. (br.s., 1H), 10,12 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 8,05. (br.s., 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,32 (br.s., 2H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H). CL-EM: m/z 336,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 182: 1,1-dimetil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)urea



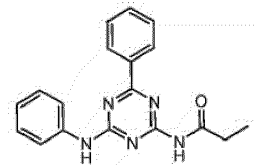
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 9,59. (br.s., 1H), 9,35 (br.s., 1H), 8,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,97 (s, 6H). CL-EM: m/z 335,0 ($M+H$) $^+$

Compuesto 207: 1-etil-3-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)urea



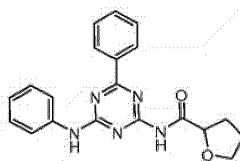
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,10. (br.s., 1H), 9,84 (br.s., 1H), 8,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,73 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,38 (br.s., 2H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33 (br.s., 2H), 1,11 (br.s., 3H). CL-EM: m/z 335,2 ($M+H$) $^+$

Compuesto 209: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propionamida



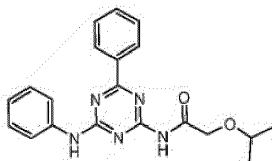
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,53. (br.s., 1H), 10,10 (br.s., 1H), 8,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,96 (br.s., 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 320,2 ($M+H$) $^+$

Compuesto 243: N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida



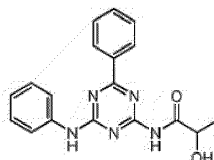
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,21, (br.s., 2H), 8,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,00 (br.s., 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,34 (br.s., 2H), 7,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,69 (br.s., 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 3H). CL-EM: m/z 362,0 ($M+H$) $^+$

5 **Compuesto 244: 2-isopropoxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)acetamida**



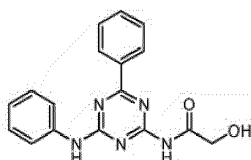
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,35, (br.s., 1H), 10,20 (br.s., 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,92 (br.s., 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,35 (br.s., 2H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,70-3,67 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 364,0 ($M+H$) $^+$

10 **Compuesto 324: 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)propanamida**



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,28, (br.s., 1H), 10,05, (br.s., 1H), 8,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,09 (br.s., 2H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,36 (br.s., 2H), 7,05 (br.s., 1H), 5,88 (br.s., 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 335,9 ($M+H$) $^+$

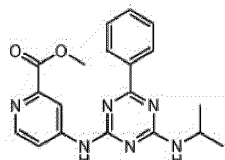
15 **Compuesto 348: 2-hidroxi-N-(4-fenil-6-(fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)acetamida**



RMN ^1H (metanol- d_4) δ : 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (br.s., 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). CL-EM: m/z 322,1 ($M+H$) $^+$

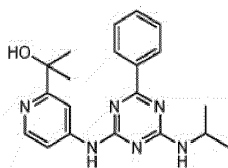
20 Los compuestos de fórmula I adicionales del ejemplo que se prepararon según el ejemplo de referencia 1, etapa 3, procedimiento C utilizando el reactivo 4 apropiado como se indica a continuación:

Compuesto 450: 4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)picolinato de metilo



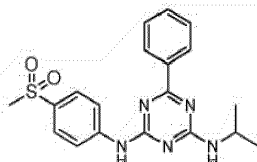
RMN ^1H (metanol- d_4) δ 9,08-8,74 (d, 1H), 8,49-8,43 (m, 3H), 8,13-7,83 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,35-1,30 (m, 6H). CL-EM: m/z 365,2 ($M+H$) $^+$

25 **Compuesto 451: 2-(4-((4-(isopropilamino)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol**



RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,48-8,23 (m, 4H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 3H), 4,48-4,28 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

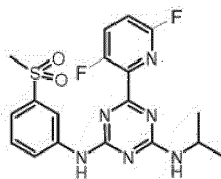
Compuesto 452: N2-isopropil-N4-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,41-8,31 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 4H), 7,63-7,45 (m, 4H), 5,51-5,08 (m, 1H), 4,48-4,19 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 384,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

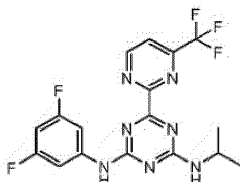
Los compuestos de fórmula I adicionales se prepararon según el esquema 2 utilizando los reactivos apropiados como se indica a continuación:

Compuesto 453: 6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N-isopropil-N'-(3-metanosulfonilfenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



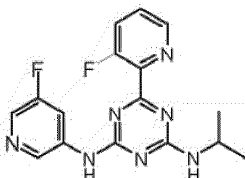
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,90-8,40 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,37-1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 455: N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



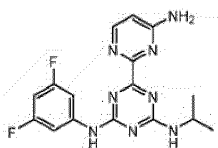
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,39-10,42 (m, 1H), 9,36-9,38 (m, 1H), 8,19-8,34 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 1,18-1,23 (m, 6H). CL-EM: m/z 412,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 456: N-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



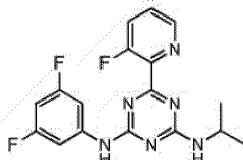
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,61-8,40 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 344,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Compuesto 458: 6-(4-aminopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



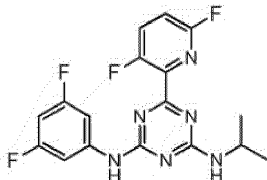
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ (s, 1H), 7,50-7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,58-6,67 (m, 2H), 4,23-4,55 (m, 1H), 1,25-1,34 (m, 6H). CL-EM: m/z 359,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 459: N-(3,5-difluorofenil)-6-(3-fluoropiridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



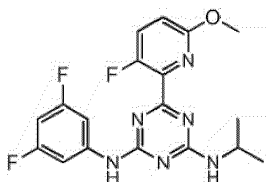
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,54-8,53 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 6H). CL-EM: m/z 361,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 460: N-(3,5-difluorofenil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



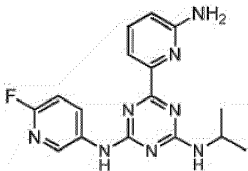
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 379,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 461: N-(3,5-difluorofenil)-6-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



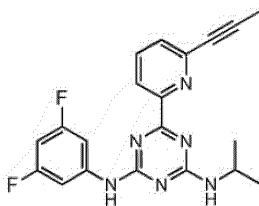
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,39-1,31 (m, 6H). CL-EM: m/z 391,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 462: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



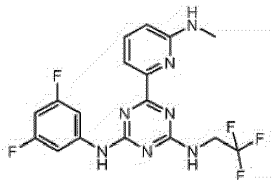
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-8,58 (m, 1H), 8,50-8,30 (m, 1H), 8,20-7,61 (m, 2H), 7,20-6,90 (m, 2H), 4,60-4,20 (m, 1H), 1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 340,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 463: N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-ynilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



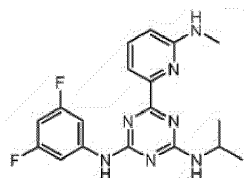
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 7,94-7,90 (t, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,50-4,24 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 6H). CL-EM: m/z 380,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 464: N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-6-(6-metilaminopiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



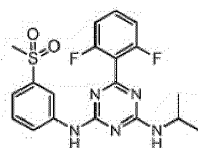
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 6,68-6,65 (d, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,36-4,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H). CL-EM: m/z 441,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 465: N-(3,5-difluorofenil)-6-(6-metilaminopiridin-2-il)-N'-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



10 RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8 $^{\circ}$ -7 $^{\circ}$ 85 (m' 1H)' 7 $^{\circ}$ 84-7 $^{\circ}$ 78 (m' 1H)' 7 $^{\circ}$ 5 $^{\circ}$ -7 $^{\circ}$ 45 (m' 1H)' 7 $^{\circ}$ 19-7 $^{\circ}$ 17 (m' 1H)' 6 $^{\circ}$ 68-6 $^{\circ}$ 6 $^{\circ}$ (m' 1H)' 4 $^{\circ}$ 26-4 $^{\circ}$ 23 (m' 1H)' 3 $^{\circ}$ 14-3 $^{\circ}$ 12(d' 3H)' 1 $^{\circ}$ 33-1 $^{\circ}$ 28 (m' 6H). CL-EM: m/z 372 $^{\circ}$ 3 ($M+H$) 4 .

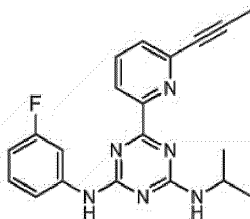
Compuesto 466: 6-(2,6-difluorofenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



15 RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 9,0-8,4 (m, 1,0H), 8,05-7,75 (m, 1H), 7,75-7,4 (m, 3 H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,45-4,1 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,3 (d, J =6,4, 6H).

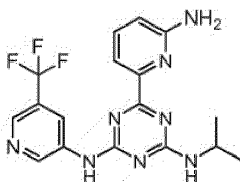
CL-EM: m/z 419,8 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 467: N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-(6-prop-1-inilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

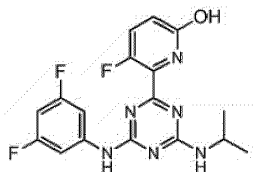


20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,33-8,31 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 6H). CL-EM: m/z 363,2 ($M+H$) $^+$.

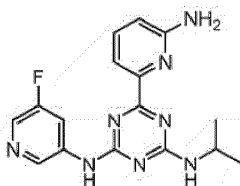
Compuesto 468: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-isopropil-N'-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



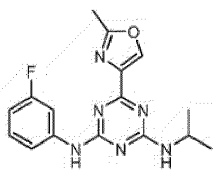
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,21 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, J = 8,0 Hz, 6H). CL-EM: m/z 391,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 469: 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-5-fluoropiridin-2-ol

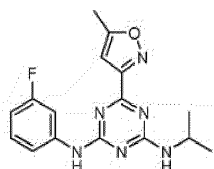
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H). CL-EM: m/z 377,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 470: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

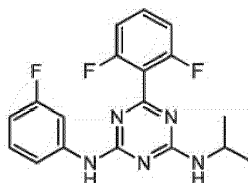
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,38-9,35 (m, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 8,09-7,86 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 1,34 (dd, 6H); CL-EM: m/z 341,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 471: N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-(2-metiloxazol-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,46-8,43 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,29 (dd, J = 13,2 Hz, 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 329,2 (M+H) $^+$.

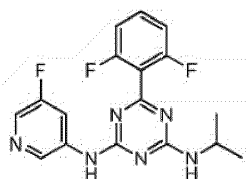
Compuesto 472: N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (dd, J = 10,8 Hz, 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 329,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 473: 6-(2,6-difluorofenil)-N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

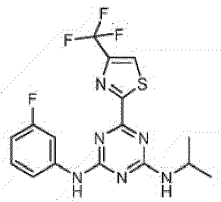
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 6,98-6,97 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 3H), 6,28-6,23 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 0,49 (d, 6H). CL-EM: m/z 359 (M+H) $^+$.

Compuesto 474: 6-(2,6-difluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-N-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



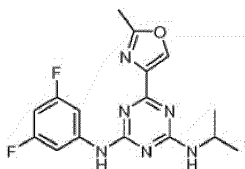
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,23-9,01 (m, 1H), 8,78-8,43 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 1,33 (d, 6H). CL-EM: m/z 361,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 475: N-(3-fluorofenil)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



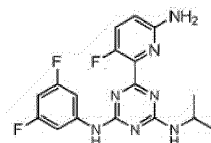
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 399,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 476: N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-6-(2-metiloxazol-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



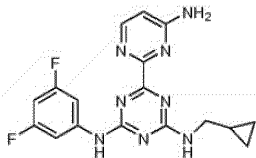
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67 (br, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (d, J = 9,6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 347,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 477: 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



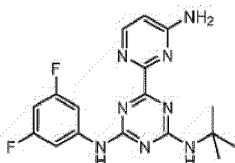
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,55-7,45 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 1H), 6,65-6,5 (m, 1H), 4,4-4,15 (m, 1H), 1,4-1,25 (m, 6H). CL-EM: m/z 376,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 478: 6-(4-aminopirimidin-2-il)-N-ciclopropilmetil-N'-(3,5-difluorofenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,26-8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,532-7,490 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 2H), 3,43-3,23 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,34-0,29 (m, 2H). CL-EM: m/z 371,2 (M+H) $^+$.

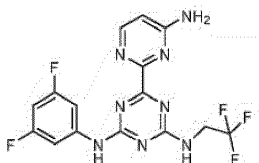
Compuesto 479: 6-(4-aminopirimidin-2-il)-N-terc-butil-N'-(3,5-difluorofenil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,28-8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,66-6,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

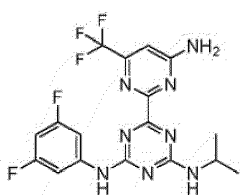
CL-EM: m/z 373,2 (M+H)⁺.

Compuesto 480: 6-(4-aminopirimidin-2-il)-N-(3,5-difluorofenil)-N'-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



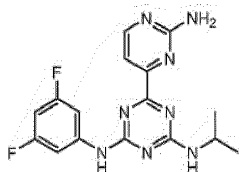
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,29-8,26 (m, 1 H), 7,55-7,44 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 2H). CL-EM: m/z 399,2 (M+H)⁺.

Compuesto 481: 6-(4-amino-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



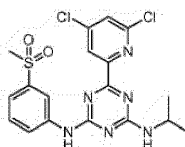
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,98 (s, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 6 H). CL-EM: m/z 427,1 (M+H)⁺.

Compuesto 482: 6-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(3,5-difluorofenil)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



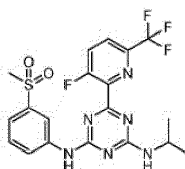
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8'47-8'46 (m' 1H)' 7'6°-7'48 (m' 3H)' 4'26-4'22 (m' 1H)' 1'33-1'26 (m' 6H). CL-EM: m/z 372'3 (M+H)⁺.

Compuesto 483: 6-(4,6-dicloropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



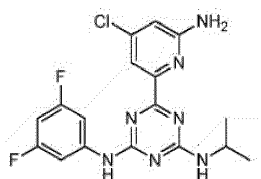
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1°4° (br' 1H)' 8'88 (s' 1H)' 8'34-8'18 (m' 2 H)' 7'99 (s' 1H)' 7'81-7'79 (m' 1H)' 7'56-7'53 (m' 2H)' 4'23 (br' 1H)' 3'18 (m' 3H)' 1'2° (s' 6H). CL-EM: m/z 475° (M+H)⁺.

Compuesto 484: 6-(3-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



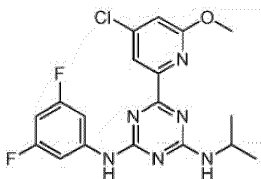
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8'52 (s' 1H)' 8°3-7'95 (m' 2H)' 7'79 (br' 1H)' 7'61-7'53 (m' 2H)' 4'36-4'28 (m' 1H)' 3'11 (d' 3H)' 1'31-1'21 (m' 6H). CL-EM: m/z 471'1 (M+H)⁺.

Compuesto 485: 6-(6-amino-4-cloropiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



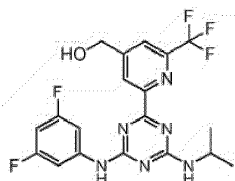
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,66 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 4,47-4,09 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 6H). CL-EM: m/z 392,1 (M+H)⁺.

Compuesto 486: 6-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



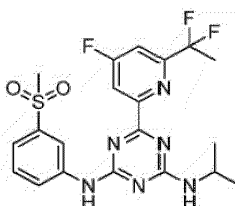
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,52 (br, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,31-1,29 (d, 6H). CL-EM: m/z 407,1 (M+H)⁺.

Compuesto 487: 2-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanol



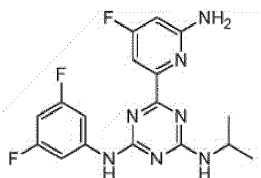
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,66 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54-7,52 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,47-4,22 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 441,1 (M+H)⁺.

Compuesto 488: 6-(6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-il)-N²-isopropil-N⁴-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



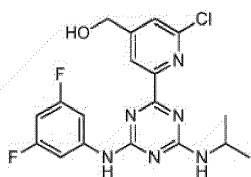
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,95 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,4-1,3 (m, 6H).

Compuesto 489: 6-(6-amino-4-fluoropiridin-2-il)-N²-(3,5-difluorofenil)-N⁴-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



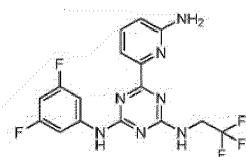
RMN ¹H (DMSO) δ 10,15 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,4-4,0 (m, 1H), 1,2 (m, 6H).

Compuesto 490: (2-cloro-6-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-4-il)metanol



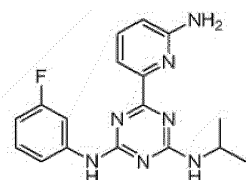
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 10,28-10,24 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-7,88 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,63-5,60 (q, 2H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,33-4,05 (m, 1H), 1,21-1,19 (d, 6H). CL-EM: m/z 407,1 (M+H) $^+$.

5 **Compuesto 491: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,10-8,07 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H). CL-EM: m/z 398,2 (M+H) $^+$.

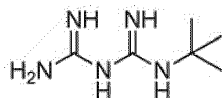
Compuesto 492: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3-fluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,04-8,00 (m, 1H), 7,83 (br, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 4,51-4,25 (m, 1H), 1,29 (d, 6H). CL-EM: m/z 340,2 (M+H) $^+$.

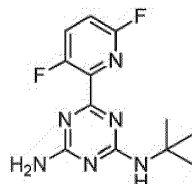
Compuesto 493: 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

15 Etapa 1: **Preparación de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometilen)guanidina.** A una mezcla de 1-fenil-2-cianoguanidina (10 g, 0,119 mol) en etanol/agua (176,5 mL/70,6 mL) se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14,9 g, 0,059 mol), seguido de 2-metilpropan-2-amina (11,3 g, 0,155 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A la mezcla se añadió agua (137 mL) y HCl ac. (59,5 mL en 100 mL de agua) a 25-30 $^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. A
20 continuación, se añadió Na_2S (47,6 g en 100 mL de agua) y se agitó durante otros 30 min. El CuS insoluble se filtró. El filtrado se enfrió a 10 $^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota NaOH acuoso (27 g de NaOH en 100 mL de agua). La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL x 3). La capa acuosa se concentró, al residuo se añadió diclorometano (200 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometilen)guanidina como un sólido marrón.



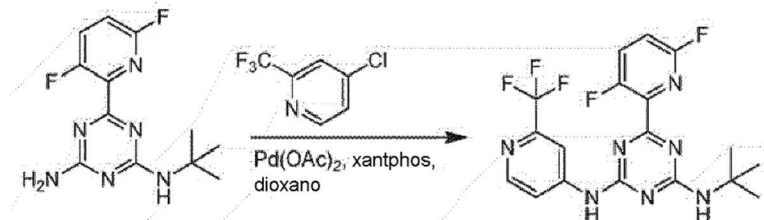
25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,32-1,37 (m, 9H).

Etapa 2: Preparación de **N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.** La mezcla de (E)-2-(terc-butil)-1-(diaminometilen)guanidina (1,2 g, 7,6 mmol), 3,6-difluoropiridin-2-ilo (1,3 g, 7,6 mmol) y MeONa (0,9 g, 15,2 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó durante 5 horas a t.a. La CCF indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con EA (50 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó mediante CLAR preparativa para proporcionar N2-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco.

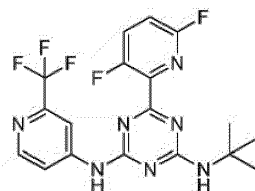


RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,4 (B, 1H), 5,1-5,2 (br.s., 2H), 4,4 (m, 9H).

Etapla 3: Preparación de ***N*²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**

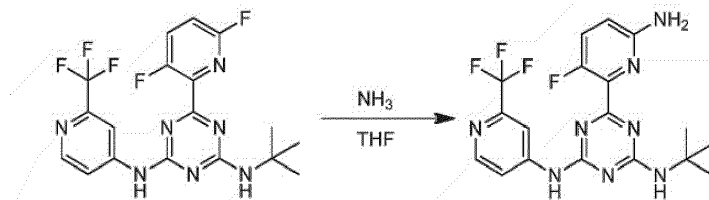


A la mezcla de *N*²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (0,4 g, 1,4 mmol), 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (0,31 g, 1,7 mmol), Cs_2CO_3 (0,7 g, 2,1 mmol) y X-phos (0,048 g, 0,07 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con protección de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 80 grados y se agitó durante 2 horas. La CCF indicó que la reacción había finalizado. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EA (100 mL) 3 veces. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar *N*²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

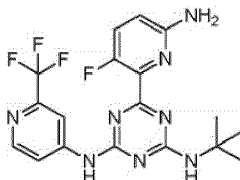


RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,6-8,4 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 1,45 (m, 9H).

Etapla 4: Preparación de ***6*-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-*N*²-(terc-butil)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina-Compuesto 494**



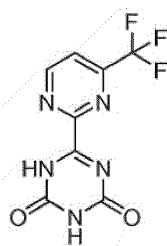
A la solución de *N*²-(terc-butil)-6-(3,6-difluoropiridin-2-il)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (300 mg, 0,7 mmol) y CuI (134 mg, 0,7 mmol) en THF (5 mL) se añadió solución de NH_3 sat./EtOH (15 mL). La mezcla de reacción se agitó en un reactor estanco a 130 grados durante 10 horas. La CL-EM indicó que la reacción había finalizado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 6-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-*N*²-(terc-butil)-*N*⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.



RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,63 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 1,5 (m, 9H).

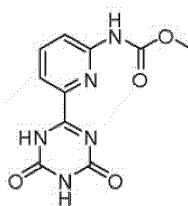
Según la estrategia general descrita en el esquema 3, etapa 2, se prepararon los siguientes productos intermedios:

***6*-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona**



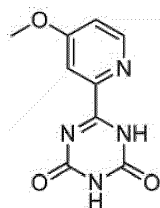
CL-EM: m/z 260,1 (M+H)⁺.

6-(4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



5 CL-EM: m/z 264,2 (M+H)⁺.

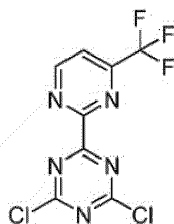
6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona



CL-EM: m/z 221,1 (M+H)⁺.

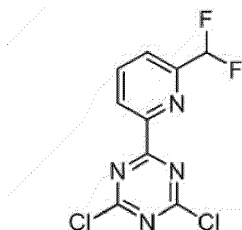
10 Según la estrategia general descrita en el esquema 3, etapa 3, se prepararon los siguientes productos intermedios:

2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina



CL-EM: m/z 296,0 (M+H)⁺.

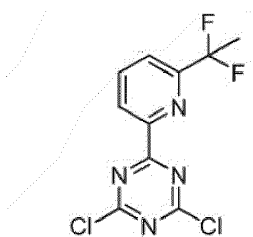
2,4-dicloro-6-(6-difluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina



15

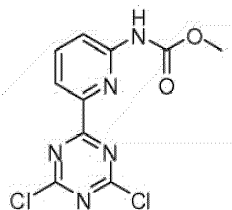
CL-EM: m/z 277,0 (M+H)⁺.

2,4-dicloro-6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-[1,3,5]triazina



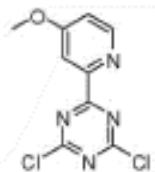
CL-EM: m/z 290,9 (M+H)⁺.

6-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



5 CL-EM: m/z 300,1 (M+H)⁺.

2,4-dicloro-6-(4-metoxipiridin-2-il)-1,3,5-triazina

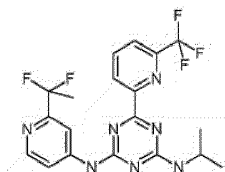


CL-EM: m/z 257,1 (M+H)⁺.

10

Según la estrategia general descrita en el esquema 3, etapas 4-5, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los reactivos y productos intermedios apropiados:

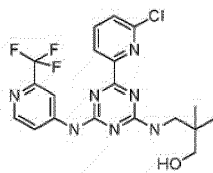
Compuesto 494: N-[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



15

RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,51-8,18 (m, 3H), 7,97-7,73 (m, 2H), 4,51-4,32 (m, 1H), 1,97 (t, J = 18,8 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). CL-EM: m/z 440,3 (M+H)⁺.

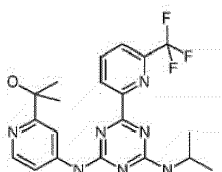
Compuesto 495: 3-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2,2-dimetilpropan-1-ol



20

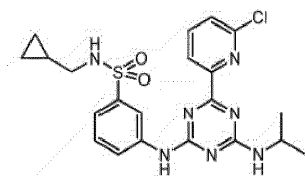
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,63-8,45 (m, 3H), 8,44-7,99 (m, 2H), 7,97-7,62 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 454,3 (M+H)⁺.

Compuesto 496: 2-[4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il]-propan-2-ol



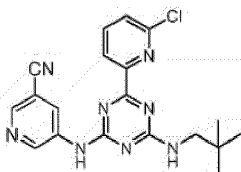
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 434,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 497: 3-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropilmetilbenbencenosulfonamida



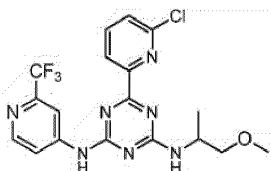
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,78-2,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,36-1,28 (d, $J = 10$ Hz, 6H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H). CL-EM: m/z 474,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 498: 5-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2,2-dimetilpropilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]nicotinonitrilo



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,01-8,94 (m, 2H), 8,53-8,41 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,00 (s, 9H). CL-EM: m/z 395,2 ($M+H$) $^+$.

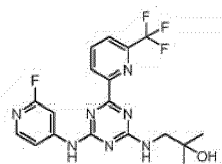
Compuesto 499: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,43 (m, 3H), 8,25-8,61 (m, 3H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,32-1,26 (s, 3H). CL-EM: m/z 440,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 500: 1-[4-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-dimetilpropan-2-ol

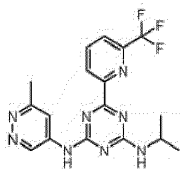
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,79-8,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 7,56-7,72 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,36 (s, 6H). CL-EM: m/z 424,2 ($M+H$) $^+$.

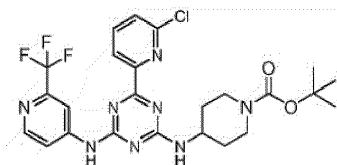
Compuesto 501: N-isopropil-N'-(6-metilpiridazin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs₂CO₃, produjo el compuesto del título.



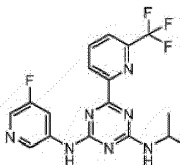
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,30-8,85 (m, 2 H), 8,78-8,80 (d, = 8 Hz, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,38-1,41 (m, 6H). CL-EM: m/z 391,2 (M+H)⁺.

Compuesto 502: éster terc-butílico de ácido 4-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piperidina-1-carboxílico



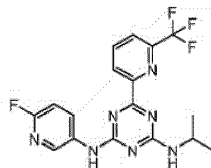
RMN ¹H (CDCl₃-d₆) δ 8,51-8,55 (m, 2H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 5,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95-4,11 (m, 3H), 2,88-2,93 (m, 2H), 2,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,41-1,51 (m, 11 H). CL-EM: m/z 552,0 (M+H)⁺.

Compuesto 503: N-(5-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



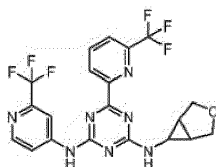
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,66-8,62 (m, 2H), 8,54 (br, 1H), 8,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,2 Hz, 6H). CL-EM: m/z 394,2 (M+H)⁺.

N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,46-8,24 (m, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 394,1 (M+H)⁺.

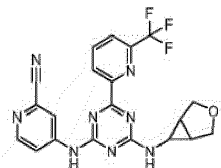
Compuesto 504: N-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,60 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0, 1H) 8,53 (dd, J = 5,6 Hz, 1,6, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 4,10 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,06 (s, 2H). CL-EM: m/z 484,3 (M+H)⁺.

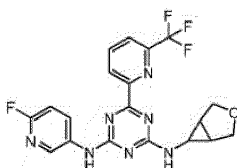
Compuesto 505: 4-[4-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridina-2-carbonitrilo

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs₂CO₃, se produjo el compuesto del título.



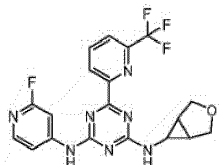
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,69-8,51 (m, 3H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 4,12 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,02 (s, 2H). CL-EM: m/z 441,3 (M+H)⁺.

Compuesto 506: N-(6-fluoropiridin-3-yl)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-yl)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



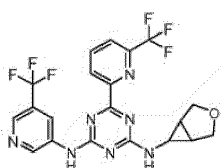
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,38 (br, 1H), 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,4 Hz, 2,4, 1H), 4,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 1H), 1,94 (s, 1H). CL-EM: m/z 433,9 (M+H)⁺.

N-(2-fluoropiridin-4-yl)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-yl)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,24-7,97 (m, 4H), 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H). CL-EM: m/z 433,9 (M+H)⁺.

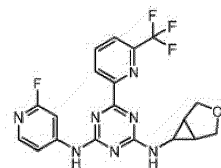
Compuesto 507: N-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-N'-(5-trifluorometilpiridin-3-yl)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-yl)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,38 (br, 1H), 8,82-8,42 (m, 4H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,15 (s, 2H). CL-EM: m/z 484,3 (M+H)⁺.

Compuesto 508: N-(2-fluoropiridin-4-yl)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-yl)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs₂CO₃, se produjo el compuesto del título.

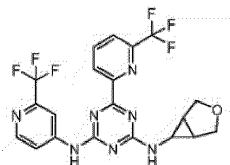


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,48-8,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97-8,15 (m, 3H), 7,79-7,96 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 4,13-4,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83-3,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,07-2,10 (d, J = 13,2 Hz, 2H). CL-EM: m/z 400,1

(M+H)⁺.

Compuesto 509: N-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

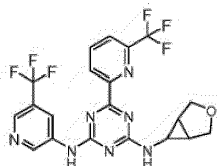
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs₂CO₃, se produjo el compuesto del título.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,47-8,66 (m, 2H), 8,07-8,28 (m, 3H), 7,76-7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,80-3,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H). CL-EM: m/z 450,1 (M+H)⁺.

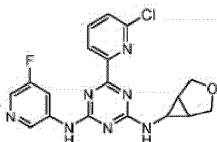
Compuesto 510: N-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-N'-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs₂CO₃, se produjo el compuesto del título.



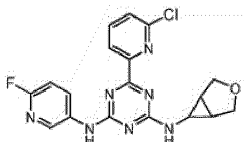
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 9,05-9,20 (m, 1H), 8,36-8,45 (m, 3H), 7,96-7,97 (m, 1H), 7,57-7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04-4,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,75-3,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,94 (s, 2H). CL-EM: m/z 450,1 (M+H)⁺.

Compuesto 511: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



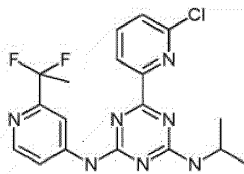
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,50-10,60 (m, 1H), 8,79-8,91 (m, 1H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,19-8,29 (m, 2H), 8,05-8,11 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 1,95 (s, 2 H). CL-EM: m/z 400,2 (M+H)⁺.

Compuesto 512: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-(3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



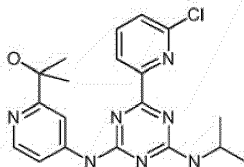
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,36 (br, 1H), 8,76-8,93 (m, 1H), 8,30-8,43 (m, 3H), 8,04-8,10 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 2,09 (s, 2H). CL-EM: m/z 400,2 (M+H)⁺.

Compuesto 513: 6-(6-cloropiridin-2-il)-N-[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



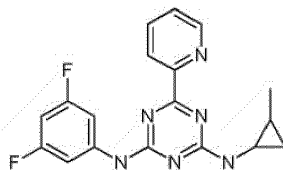
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,51-8,14 (m, 3H), 7,96-7,59 (m, 3H), 4,52-4,26 (m, 1H), 1,97 (t, $J = 18,8$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 406,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 514: 2-[4-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il]-propan-2-ol



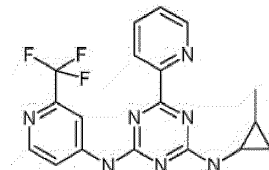
5 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,48-8,30 (m, 3H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 400,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 515: N-(3,5-difluorofenil)-N'-(2-metilciclopropil)-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



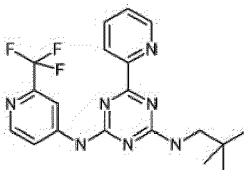
10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,48 (m, 2H), 8,08-7,57 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 2,27-2,57 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,99-0,75 (m, 2H), 0,64-0,51 (s, H). CL-EM: m/z 455,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 516: N-(2-(metilciclopropil)-6-piridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



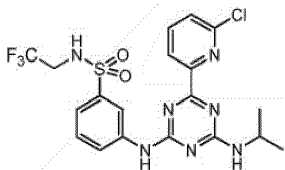
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-7,98 (m, 6H), 7,61-7,58 (m, 1H), 2,79-2,54 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,85-0,81 (m, 1H), 0,71-0,67 (m, 2H). CL-EM: m/z 388,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 517: N-(2,2-dimetilpropil)-6-piridin-2-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina()



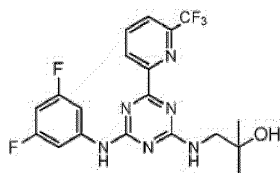
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,49 (m, 4H), 8,03-7,76 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). CL-EM: m/z 404,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 518: 3-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida



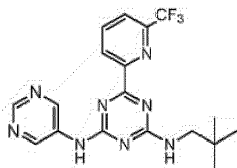
20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,70-8,40 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,30-8,11 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 1,23-1,20 (d, $J = 12$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 501,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 520: 1-[4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 3,56-3,61 (d, J = 20 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6H). CL-EM: m/z 441,2 ($M+H$) $^+$.

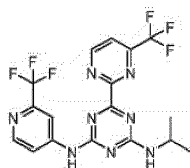
Compuesto 521: N-(2,2-dimetilpropil)-N'-pirimidin-5-il-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,28-9,31 (m, 2H), 8,79-8,82 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,01 (s, 9H). CL-EM: m/z 405,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 522: N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

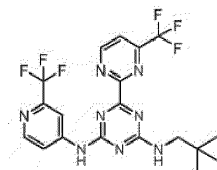
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se proporcionó el compuesto del título.



RMN ^1H (METANOL- d_6) δ 10,63-10,81-10,95 (m, 1H), 9,36-9,39 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08-8,56 (m, 3H), 7,84-7,85 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 6H). CL-EM: m/z 444,8 ($M+H$) $^+$.

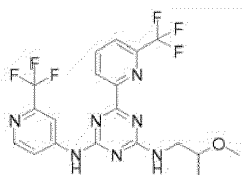
Compuesto 523: N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



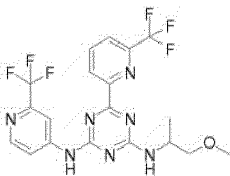
RMN ^1H (METANOL- d_6) δ 10,70-10,95 (m, 1H), 9,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36-8,76 (m, 3H), 7,64-7,66 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 2H), 0,90-1,0,95 (m, 9H). CL-EM: m/z 473,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 524: N-(2-metoxipropil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



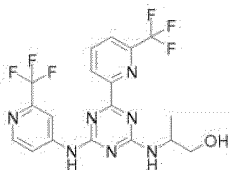
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,77 (m, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 8,1,7-8,18 (m, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 3,52-3,80 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,27-1,255 (d, J = 6,0 Hz, 2H). CL-EM: m/z 474,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 526: N-(2-(metoxi-1-metiletil)-6-(6-trifluoropiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



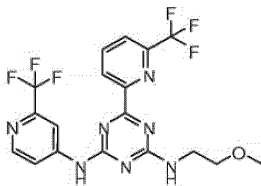
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,61-8,29 (m, 2H), 8,22-7,87 (m, 3H), 4,62-4,37 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 3H). CL-EM: m/z 473,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 527: 2-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol



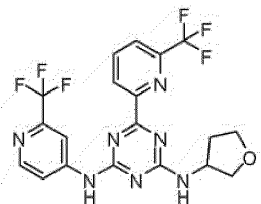
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,48 (m, 3H), 8,23-7,92 (m, 3H), 4,62-4,29 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 1,335-1,319 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM: m/z 459,9 (M+H) $^+$.

Compuesto 528: N-(3-(metoxipropil)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



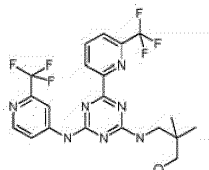
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,69 (m, 1H), 8,50-8,61 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H). CL-EM: m/z 474,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 529: N-(tetrahidrofuran-3-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



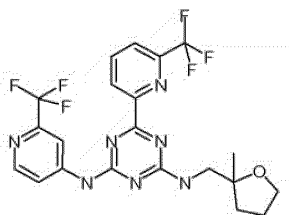
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,68 (m, 1H), 8,62-8,66 (m, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 2,04-2,39 (m, 2H). CL-EM: m/z 472,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 530: 2,2-dimetil-3-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol



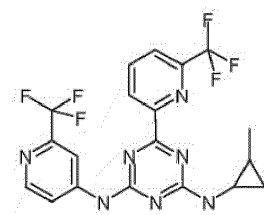
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,70 (m, 1H), 8,67-8,52 (m, 2H), 8,29-7,90 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,03-0,92 (m, 6H). CL-EM: m/z 488,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 531: N-(2-metiltetrahydrofuran-2-ilmetil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



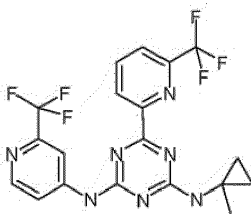
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,24 (m, 3H), 8,23-7,84 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,78-3,58 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,31 (s, 3H). CL-EM: m/z 500,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 532: N-(2-metilciclopropil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,19 (m, 3H), 8,06-7,98 (m, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,21-0,98 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H). CL-EM: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

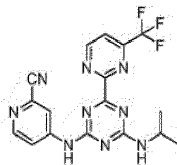
Compuesto 533: N-(1-metilciclopropil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,65 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H). CL-EM: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

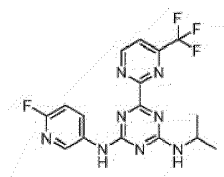
Compuesto 534: 4-[4-isopropilamino-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridina-2-carbonitrilo

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,33-9,31 (m, 1H), 8,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 7,2 Hz, 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 1,32 (dd, J = 12 Hz, 6,0 Hz, 6H). CL-EM: m/z 402,2 (M+H) $^+$.

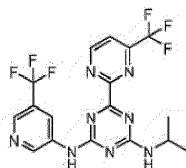
Compuesto 535: N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 1,28 (dd, $J = 10,8$ Hz, 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 395,2 ($M+H$) $^+$.

5 **Compuesto 536: N-isopropil-N'-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**

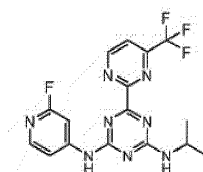
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



10 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,31-9,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,98-9,11 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06-8,07 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,26-4,63 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 6H). CL-EM: m/z 445,3 ($M+H$) $^+$.

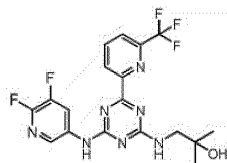
Compuesto 537: N-(2-fluoropiridin-4-il)-N'-isopropil-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



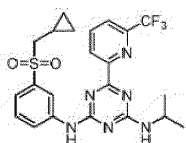
15 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,41-9,42 (m, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,59-7,82 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 6H). CL-EM: m/z 395,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 539: 1-(4-(5,6-difluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



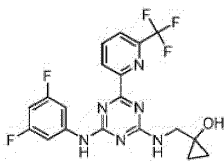
20 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,75 (m, 1H), 8,01-8,43 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 1,21 (s, 6H). CL-EM: m/z 442,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 540: 1-[4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol



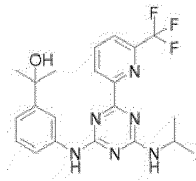
25 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,94 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65-7,86 (m, 3H), 4,41-4,48 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,98-1,06 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,17-0,21 (m, 2H). CL-EM: m/z 493,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 541: 1-[[4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]metil]ciclopropanol



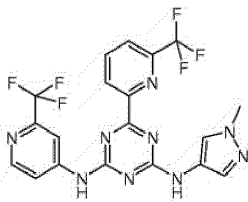
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,628-8,543 (m, 1H), 8,336-8,281 (m, 1H), 8,107-8,088 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,788-7,767 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,842-6,797 (m, 1H), 5,503-5,428 (d, $J = 30$ Hz, 1H), 3,629-3,567 (m, 2H), 0,666-0,584 (m, 2H). CL-EM: m/z 439,0 ($M+H$) $^+$.

5 **Compuesto 542: 2-{3-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]fenil}propan-2-ol**



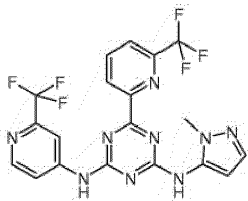
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,82-8,79 (m, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 4,43-4,26 (m, 1H), 1,656-1,573 (d, $J = 33,2$ Hz, 3H), 1,288-1,188 (d, $J = 40$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 433,1 ($M+H$) $^+$.

10 **Compuesto 543: N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



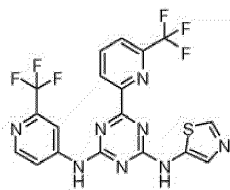
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,69 (m, 1H), 8,58-8,31 (m, 4H), 8,19-7,99 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). CL-EM: m/z 481,37 ($M+H$) $^+$.

15 **Compuesto 544: N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



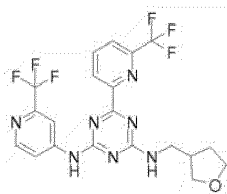
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,32 (m, 4H), 8,25-8,00 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H). CL-EM: m/z 482,3 ($M+H$) $^+$.

20 **Compuesto 546: N2-(tiazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



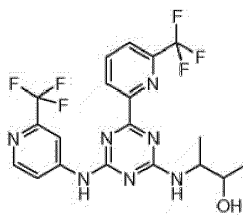
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,7-8,9 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,35-8,55 (m, 1H), 8,05-8,3 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,75 (m, 1H). CL-EM: m/z 485,2 ($M+H$) $^+$.

25 **Compuesto 547: N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina**



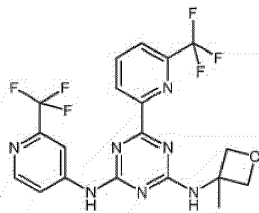
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (d, $J = 8$ Hz 1H), 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ Hz 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H). CL-EM: m/z 486,2 ($M+H$) $^+$.

- 5 **Compuesto 548:** 3-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]butan-2-ol



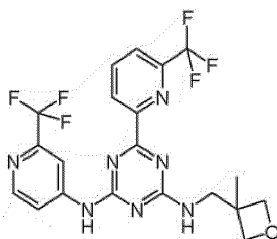
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,60-8,40 (m, 3H), 8,13-7,80 (m, 3H), 4,32-4,05 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 6H). CL-EM: m/z 474,3 ($M+H$) $^+$

- 10 **Compuesto 549:** N-(3-metiloxetan-3-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



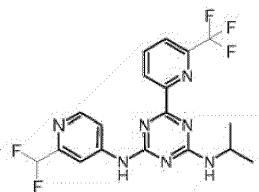
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,54 (m, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,14-7,89 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 1,85 (s, 3H). CL-EM : m/z 472,3 ($M+H$) $^+$

- 15 **Compuesto 550:** N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



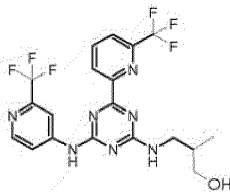
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,52 (m, 3H), 8,26-7,99 (m, 3H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). CL-EM : m/z 486,3 ($M+H$) $^+$

- 20 **Compuesto 551:** N-(2-difluorometilpiridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,68 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,23-7,78 (m, 3H), 6,84-6,56 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, $J = 8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 426,2 ($M+H$) $^+$

Compuesto 552: 2-metil-3-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol



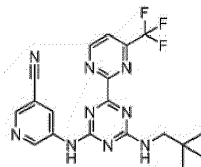
5

RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,69 (m, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,28-7,96 (m, 3H), 4,64-3,29 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,04-0,998 (m, 3H). CL-EM : m/z 474,2 ($M+H$) $^+$

Compuesto 554: 5-[4-(2,2-dimetilpropilamino)-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]nicotinonitrilo

10

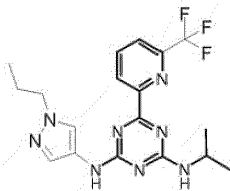
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de sustituir el t-BuONa por Cs_2CO_3 , se produjo el compuesto del título.



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 9,42-9,46 (m, 1H), 8,73-9,25 (m, 3H), 8,21-8,26 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 9H). CL-EM: m/z 430,3 ($M+H$) $^+$.

15

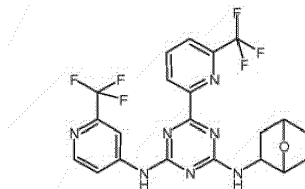
Compuesto 555: N-isopropil-N'-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,30-7,98 (m, 3H), 7,70-7,60 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 6H), 0,96-0,93 (t, 3H). CL-EM: m/z 407,3 ($M+H$) $^+$

20

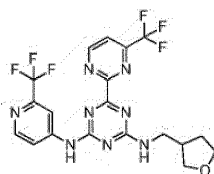
Compuesto 556: N-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,48 (m, 3H), 8,24-7,93 (m, 3H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,70-4,605 (m, 1H), 4,43-4,18 (m, 1H), 2,35-1,99 (m, 2H), 1,78-1,23 (m, 4H). CL-EM : m/z 498,2 ($M+H$) $^+$

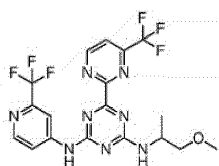
25

Compuesto 557: N 2 -((tetrahidrofuran-3-il)metil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



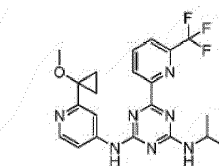
RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 9,36-9,42 (m, 1H), 8,50-8,69 (m, 2H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 3,64-3,98 (m, 6H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 1H). CL-EM: m/z 487,3 (M+H)⁺.

Compuesto 558: N²-(1-metoxipropan-2-il)-N⁴-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



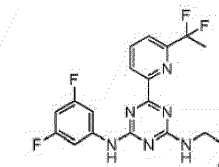
RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 9,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30-8,66 (m, 2H), 7,87-8,21 (m, 2H), 4,36-4,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,28-1,34 (m, 3H). CL-EM: m/z 475,3 (M+H)⁺.

Compuesto 559: N-isopropil-N'-[2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-il]-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



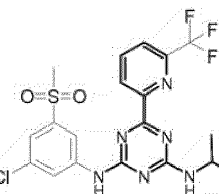
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,69-8,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,18-8,31 (m, 3H), 7,93-7,98 (m, 1,3H), 7,58-7,59 (d, J = 3,6 Hz, 0,7H), 4,34-4,62 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,33-1,34 (d, J = 6 Hz, 1H), 1,23-1,28 (m, 4H). CL-EM : m/z 446,2 (M+H)⁺

Compuesto 560: 1-[4-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-6-(3,5-difluorofenilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol



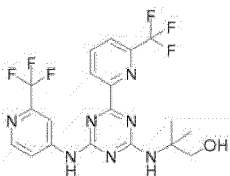
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,65-8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 8,30-8,35 (d, J = 20 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 6,86-6,90 (m, 1H), 3,58-3,64 (d, J = 24 Hz, 1H), 2,13-2,25 (m, 3H), 1,35-1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM : m/z 437,1 (M+H)⁺

Compuesto 561: N-(3-cloro-5-metanosulfonilfenil)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



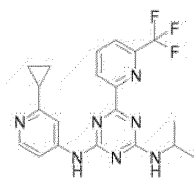
RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,70-8,67 (m, 2H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,58-7,55 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,33-1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 487,2 (M+H)⁺

Compuesto 562: 2-metil-2-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-1-ol



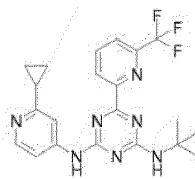
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 8$ Hz 1H), 8,64-7,88 (m, 5H), 8,53-8,52 (m, 1H), 3,83(s, 3H), 1,523-1,496 (d, $J = 10,8$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 474,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 563: N-(2-ciclopilpiridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



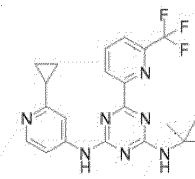
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,48-8,35 (m, 2H), 8,17-8,06 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 8H), 1,21-1,19 (m, 2H). CL-EM: m/z 416,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 564: N-terc-butil-N'-(2-ciclopilpiridin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



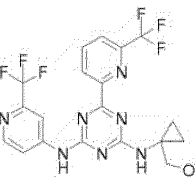
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,98-7,64(m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,11-1,01 (m,4H). CL-EM: m/z 430,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 565: N-(2-ciclopilpiridin-4-il)-N'-(1-metilciclopil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



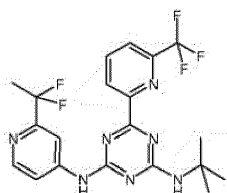
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,01-7,86 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 2H). CL-EM: m/z 428,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 566: {1-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]ciclopil}metanol



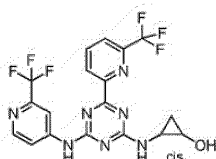
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,69 (m, 2H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,25-7,58 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,02-0,95 (m, 4H). CL-EM: m/z 494,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 567: N-terc-butil-N'-[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



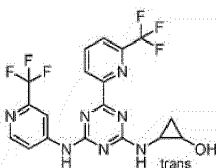
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,44 (m, 3H), 8,25-7,77 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,58 (s, 9H). CL-EM: m/z 454,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 568: 2-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]ciclopropanol



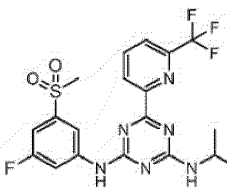
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,31-8,90 (m, 3H), 8,15-8,30 (m, 2H), 7,93-8,05 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 0,89-0,99 (m, 1H). CL-EM: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 569: 2-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]ciclopropanol



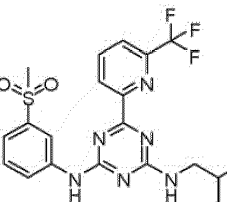
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,35-8,90 (m, 3H), 8,13-8,34 (m, 2H), 7,97-8,05 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,72-3,01 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 1H), 0,90-0,99 (m, 1H). CL-EM: m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 570: N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonilfenil)fenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



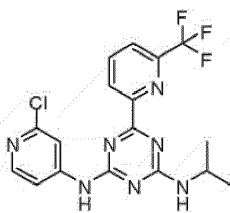
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 8,21-7,84 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,31 (dd, 6H). CL-EM: m/z 470,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 571: N2-isobutil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



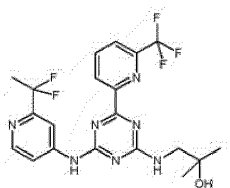
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7-8,9 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,86 (m, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,0-1,1 (d, J = 16 Hz, 6 H). CL-EM: m/z 467,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 572: N2-(2-cloropiridin-4-il)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



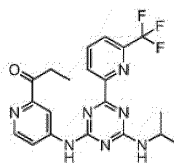
RMN ^1H (DMSO- d_4) δ 10,2-10,5 (m, 1,0H), 8,85-8,65 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,25-8,45 (m, 3H), 8,1 (m, 1H), 7,2 (m, JH), 4,1-4,4 (m, 1H), 1,2 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 410,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 573: 1-[4-[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-ilamino]-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-dimetilpropan-2-ol



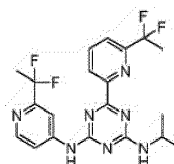
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,42 (m, 3H), 8,24-7,74 (m, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 3H), 2,34-1,91 (m, 4H), 1,30-1,29 (m, 6H). CL-EM: m/z 492,1 ($M+Na$) $^+$.

Compuesto 574: 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}propan-1-ona



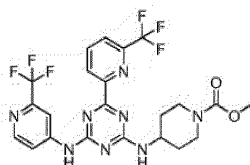
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,69 (s, 0,7H), 8,63-8,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,38-8,40 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 9,2 Hz, 1H), 8,13-8,18 (q, J = 8 Hz, 1H), 7,78-8,03 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 2H), 1,25-1,29 (m, 6H), 1,11-1,14 (m, 3H). CL-EM: m/z 375,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 576: 6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N-[2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



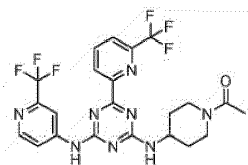
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,78-8,80 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,69-8,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26-8,53 (m, JH), 8,05-8,19 (m, 2H), 4,39-4,60 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 6H), 1,40-1,46 (m, 6H). CL-EM: m/z 436,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 577: éster metílico de ácido 4-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piperidina-1-carboxílico



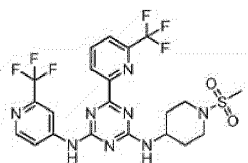
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,30-8,78 (m, 3H), 7,82-8,29 (m, 3H), 4,10-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H). CL-EM: m/z 543,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 578: 1-[4-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piperidin-1-il]etanona



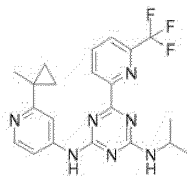
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62-8,87 (m, 2H), 8,30-8,60 (m, 2H), 7,88-8,29 (m, 2H), 4,31-4,60 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 2,90-3,19 (m, 1H), 2,1 0-2,30 (m, 5H), 1,58-1,83 (m, 2H). CL-EM: m/z 527,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 580: N-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



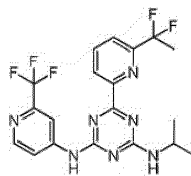
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,93 (m, 2H), 8,38-8,59 (m, 2H), 7,92-8,31 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,08 (t, J = 10,4 Hz, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,77-1,98 (m, 2H). CL-EM: m/z 563,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 581: N-isopropil-N'-[2-(1-metilciclopropil)piridin-4-il]-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



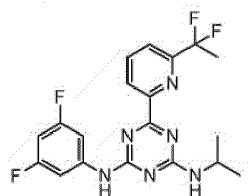
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,73-8,69 (d, J= 17,6 Hz 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 1,54-1,52 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 6H), 1,18-1,16 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H). CL-EM: m/z 430,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 582: 6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-N-isopropil-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



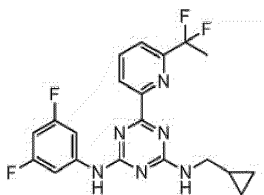
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,50 (m, 3H), 8,26-8,09 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 4,50-4,29 (m, 1H), 2,14 (t, J = 13,2 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 8,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 440,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 583: 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



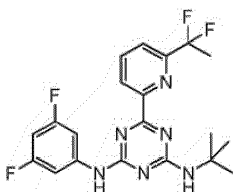
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,53 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 3H), 1,33-1,29 (m, 6H). CL-EM: m/z 407,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 584: N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



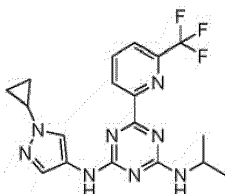
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,51 (t, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,56 (t, 1H), 3,42-3,36 (1H), 2,10 (t, 3H), 1,18-1,16 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H). CL-EM: m/z 419,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 585: N2-(terc-butyl)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3,5-difluorofenil)-7,3,5-triazina-2,4-diamina



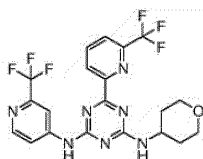
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,49 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 2,10 (t, 3H), 1,53 (s, 9H). CL-EM: m/z 421,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 586: 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



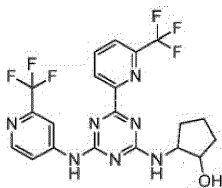
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,62 (d, 1H), 8,16-7,56 (m, 4H), 4,47-4,23 (m, 1H), 3,62-3,61 (m, 1H), 1,34-1,04 (m, 10H). CL-EM: m/z 405,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 587: N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,7-8,25 (m, 3H), 8,25-7,7 (m, 3H), 4,4-4,1 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,65-3,5 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 2H). CL-EM: m/z 486,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 588: 2-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)ciclopentanol

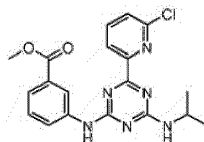


RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,85-8,6 (m, 2,0H), 8,5-8,0 (m, 4H), 4,4-4,15 (m, 2H), 2,4-1,6 (m, 6H). CL-EM: m/z 486,0 (M+H) $^+$.

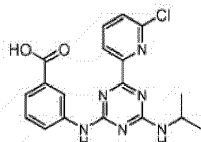
Preparación de 3-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-N-ciclopropilbenzamida

Etapas 1: preparación de 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoato de metilo

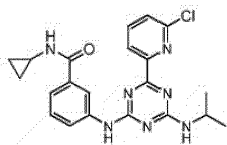
A una solución de 4-cloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (134 mg, 0,47 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió 3-aminobenzoato de metilo (85,6 mg, 0,57 mmol), Cs_2CO_3 (306,9 mg, 0,94 mmol), BINAP (29,33 mg, 0,047 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43,13 mg, 0,047 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó a 110 °C durante 40 min con irradiación de microondas. La CCF (PE:EA = 1:1) indicó que la reacción era completa. El residuo se repartió entre H_2O (150 mL) y EA (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CLAR combinada con cromatografía por desorción súbita para proporcionar 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoato de metilo como un sólido amarillo.

**Etapas 2: preparación de ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoico**

A una solución de 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoato de metilo (112 mg, 0,28 mmol) en MeOH (22 mL) se añadió NaOH (0,28 mL, 3 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (PE:EA = 1:1) indicó que la reacción era completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH = 6 y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Los extractos combinados se concentraron para proporcionar ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoico como un sólido amarillo.

**Etapas 3: 3-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-il-amino]-N-ciclopropilbenzamida**

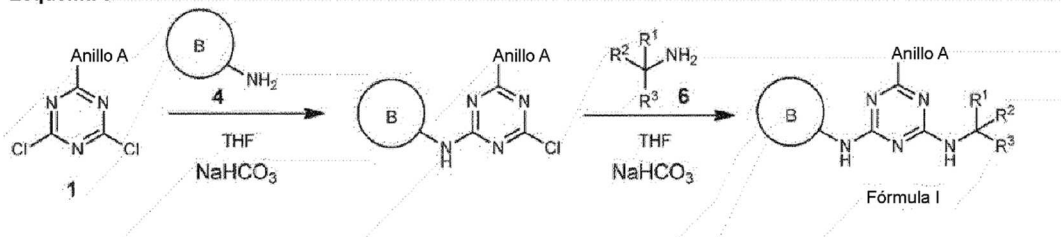
A una solución de ácido 3-(4-(6-cloropiridin-2-il)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino)benzoico (104 mg, 0,27 mmol) en DMF (4 mL) se añadió HATU (205 mg, 0,54 mmol) y NMM (81,93 mg, 0,81 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM indicó que la reacción era completa. La mezcla se vertió en salmuera (150 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar el compuesto del título.



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,57-8,40 (m, 2H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H). CL-EM: m/z 424,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

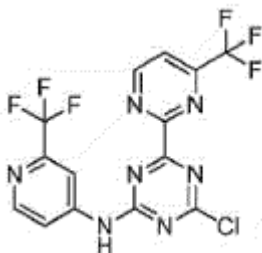
Ejemplo de referencia 8. Preparación de compuestos de Fórmula I donde el anillo A es arilo o heteroarilo sustituidos.

Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el procedimiento general del esquema 8, expuesto a continuación.

Esquema 8

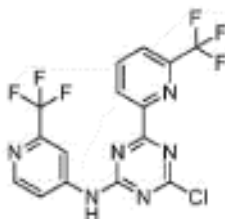
Preparación de 2-metil-1-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol

Ejemplo de referencia 8, etapa 1: preparación de 4-cloro-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometilpiridin-4-il)amina. A una solución de 2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina (**1**) (981 mg, 3,31 mmol) en THF (80 mL) se añadió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (**4**) (590 mg, 3,64 mmol) y NaHCO₃ (556 mg, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en SiO₂ para proporcionar 4-cloro-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometilpiridin-4-il)amina (0,45 g, 32 %) como un sólido amarillo.

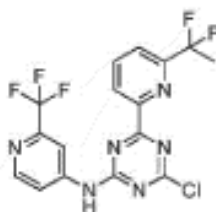


CL-EM: m/z 422,2 (M+H)⁺

El siguiente producto intermedio se preparó de forma similar según el ejemplo de referencia 8, etapa 1:

4-cloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

CL-EM: m/z 421,2 (M+H)⁺

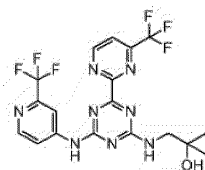
4-cloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

CL-EM: m/z 416,3 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 8, etapa 2: 2-metil-1-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol

A una solución de [4-cloro-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometilpiridin-4-il)amina (90 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (28,5 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de su concentración, el residuo se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 2-metil-1-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-6-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]propan-2-ol.

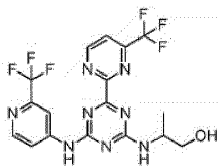
Compuesto 589: 2-metil-1-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-2-ol



RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 9,41-9,48 (m, 1H), 8,49-8,72 (m, 2H), 7,92-8,27 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 1,37 (s, 6H). CL-EM: m/z 475,3 (M+H) $^+$.

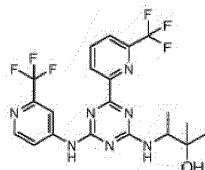
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a la secuencia sintética del esquema 8, etapas 1 y 2, utilizando reactivos y productos intermedios sintéticos apropiados:

Compuesto 590: 2-((4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1-ol



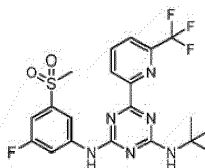
RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 9,35-9,41 (m, 1H), 8,39-8,64 (m, 2H), 8,18-8,21 (m, 1H), 7,93-8,13 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 3H). CL-EM: m/z 461,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 591: 2-metil-3-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]butan-2-ol



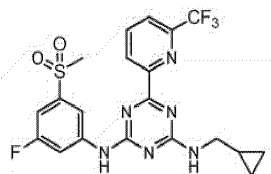
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,66 (m, 2H), 8,25-8,61 (m, 1H), 8,24-7,84 (m, 3H), 4,24-4,22 (m, 1H), 1,31-1,28 (s, 3H). CL-EM: m/z 488,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 592: N-terc-butil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



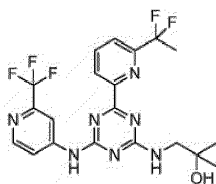
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,57 (s, 9H). CL-EM: m/z 485,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 593: N-ciclopropilmetil-N'-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



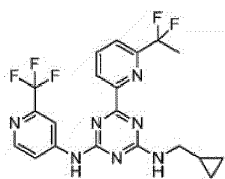
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,60 (m, 2H), 8,22-7,95 (m, 3H), 7,34-7,33 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,36-0,10 (m, 2H). CL-EM: m/z 483,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 594: 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



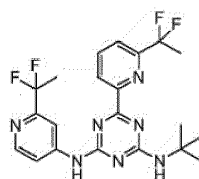
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,21 (m, 3H), 8,15-7,85 (m, 3H), 3,59 (d, 2H), 2,11 (t, 3H), 1,27 (d, 6H). CL-EM: m/z 470,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 595: N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



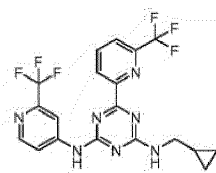
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,28 (m, 3H), 8,22-7,85 (m, 3H), 3,42 (dd, 2H), 2,11 (t, 3H), 1,21 (br, 1H), 0,59-0,55 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 452,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 596: N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



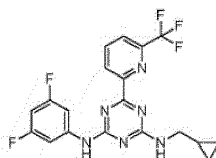
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,55-8,41 (m, 3H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 2,14-1,93 (m, 6H), 1,56 (s, 9H). CL-EM: m/z 450,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 597: N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



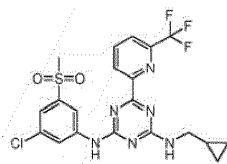
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,75-8,73 (d, 2H), 8,55-8,38 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (br, 1H), 3,53-3,41 (dd, 2H), 1,21 (br, 1H), 0,64-0,58 (m, 2H), 0,46-0,33 (m, 2H). CL-EM: m/z 456,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 598: N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



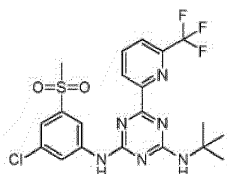
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,65 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,57-0,55 (m, 2H), 0,34-0,33 (m, 2H). CL-EM: m/z 423,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 599: N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-i(ciclopropilmetil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



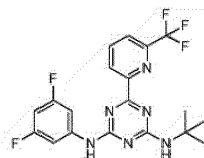
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,71 (m, 2H), 8,24-8,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,58-0,55 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). CL-EM: m/z 499,2 ($M+H$) $^+$.

- 5 **Compuesto 600: N2-(terc-butil)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



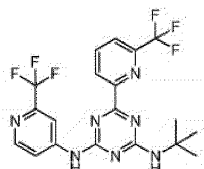
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-8,66 (m, 2H), 8,43-8,28 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). CL-EM: m/z 501,2 ($M+H$) $^+$.

- 10 **Compuesto 601: N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



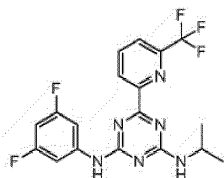
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). CL-EM: m/z 425,5 ($M+H$) $^+$.

- 15 **Compuesto 602: N2-(terc-butil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



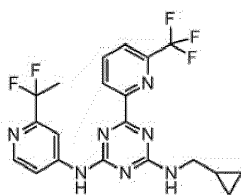
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,64 (m, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,81 (br.s., 1H), 1,55 (s, 9H). CL-EM: m/z 458,2 ($M+H$) $^+$.

- Compuesto 603: N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



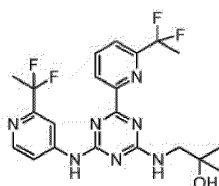
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,35-8,16 (d, 1H), 7,79-7,65 (m, 1H), 7,58-7,56 (s, 2H), 7,30-7,20 (d, 1H), 6,10-6,0 (s, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 1,33-1,31 (d, 6H). CL-EM: m/z 411,1 ($M+H$) $^+$

- Compuesto 604: N2-(ciclopropilmetil)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



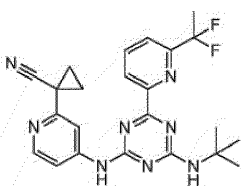
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68 (d, 1H), 8,50-8,18 (m, 3H), 8,02-7,73 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,01 (t, 2H), 1,24-1,16 (m, 1H), 0,58-0,55 (m, 2H), 0,35-0,33 (m, 2H). CL-EM: m/z 452,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 605: 1-((4-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-6-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



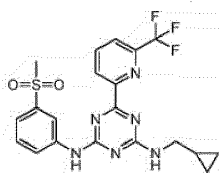
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m, 3H), 8,11-7,76 (m, 3H), 3,60 (d, 2H), 2,17-1,93 (m, 6H), 1,28 (d, 6H). CL-EM: m/z 466,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 606: 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



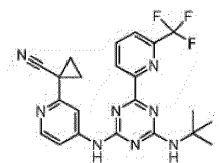
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,5 (m, 1H), 8,4-8,2 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 2,15-2,06 (t, J = 18 Hz, 3H), 1,78-1,74 (d, J = 16 Hz, 4H), 1,55 (s, 9H). CL-EM: m/z 450,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 607: N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



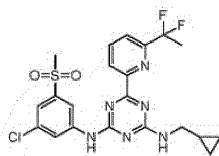
RMN ^1H (DMSO, T = 273 + 80 K) δ 10,03 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,59-7,84 (m, 3H), 3,35 (br.s, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 465,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 608: 1-(4-((4-(terc-butilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



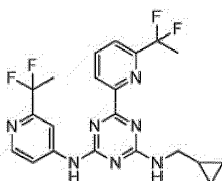
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583 (m, 1H), 1,8-1,70 (d, 4H), 1,59-1,54 (m, 6H). CL-EM: m/z 455,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 609: N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



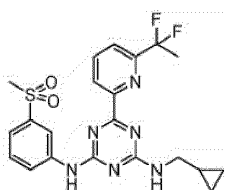
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,06-8,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,84-7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,13-2,0,3 (t, $J = 19,2$ Hz, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 501,2 ($M+H$) $^+$.

- 5 **Compuesto 610 - N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



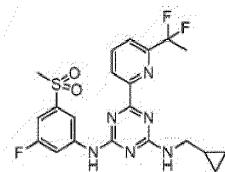
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,13 (m, 3H), 8,11-7,77 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 6 H), 1,22-1,18 (m, 1 H), 0,58-1,19 (m, 1 H), 0,59-0,54 (m, 2 H), 0,36-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 448,2 ($M+H$) $^+$.

- 10 **Compuesto 611: N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



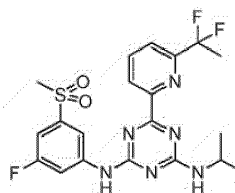
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,96 (s, 1 H), 8,58-8,55 (m, 1 H), 8,10-7,78 (m, 3 H), 7,62-7,55 (m, 2 H), 3,44-3,41 (m, 2 H), 3,14 (d, 3 H), 2,11 (t, 3 H), 1,20-1,17 (m, 1 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,36-0,33 (m, 2 H). CL-EM: m/z 461,2 ($M+H$) $^+$.

- 15 **Compuesto 612: N2-(ciclopropilmetil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



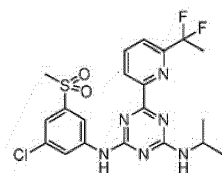
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,58-8,13 (m, 2H), 8,12-7,86 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,19 (d, 3H), 2,13 (t, 3H), 1,24-1,18 (m, 1H), 0,59-0,56 (m, 2H), 0,37-0,35 (m, 2H). CL-EM: m/z 479,2 ($M+H$) $^+$.

- 20 **Compuesto 613: 6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



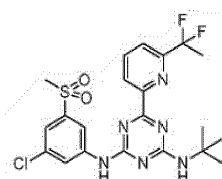
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,57 (d, 2H), 8,13-7,86 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,19 (d, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,35-1,32 (m, 6H). CL-EM: m/z 467,2 ($M+H$) $^+$.

- 25 **Compuesto 614: N2-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina**



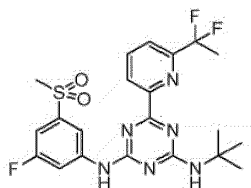
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,73-8,33 (m, 2H), 8,11 (t, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,48-4,28 (m, 1H), 3,20 (d, 3H), 2,13 (t, 3H), 1,34 (t, 6H). CL-EM: m/z 488,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 615: N2-(terc-butil)-N4-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



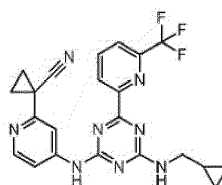
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,57-8,56 (m, 1H), 8,43-8,25 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,11 (t, 3H), 1,56 (s, 9H). CL-EM: m/z 497,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 616: N2-(terc-butil)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N4-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



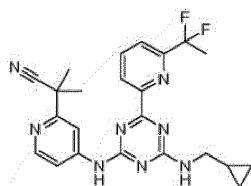
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,59-8,42, 8,13-8,05 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,57 (s, 9H). CL-EM: m/z 481,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 617: 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



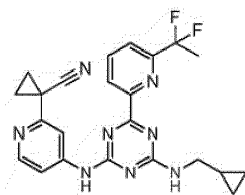
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,87-8,85 (m, 1H), 8,7-8,11 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,585-7,583 (m, 1H), 3,35 (br.s., 2H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,48-0,46 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 453,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 618: (4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



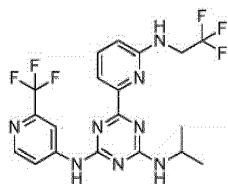
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,45-3,43 (d, 2H), 2,15-2,06 (t, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,57-0,54 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H). CL-EM: m/z 451,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 619: 1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,64-8,57 (t, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 3,46-3,44 (d, 2H), 2,16-2,06 (q, 3H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,56-0,53 (m, 2H), 0,37-0,34 (m, 2H). CL-EM: m/z 449,3 (M+H) $^+$.

- 5 ***N2-isopropil-6-(6-(2,2,2-trifluoroetilamino)piridin-2-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina***



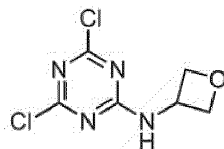
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,6-10,2 (m, 1H), 8,7-8,4 (m, 2H), 8,4-7,8 (m, 2H), 7,8-7,5 (m, 2H), 7,4-7,2 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,5-4,0 (m, 3H), 1,2 (d, J = 4,8 Hz, 1H). CL-EM: m/z 473,2 (M+H) $^+$.

- 10 **Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento general mostrado en el Esquema 4.**

Los siguientes productos intermedios se prepararon según el ejemplo de referencia 4, etapa 1, utilizando los reactivos apropiados:

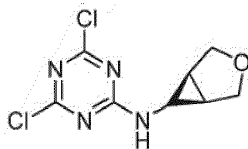
Preparación de (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)oxetan-3-il-amina

La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente produjo el compuesto del título, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.



Preparación de (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amina

La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente, a excepción de que se añadió DIPEA (1eq), proporcionó (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amina como un sólido blanco.

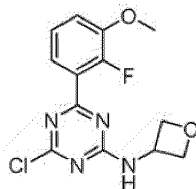


CL-EM: m/z 247,1 (M+H) $^+$.

Los siguientes productos intermedios se prepararon según el ejemplo de referencia 4, etapa 2:

Preparación de 4-cloro-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazina-2-amina

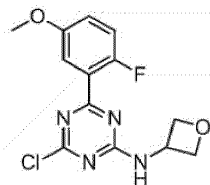
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente se proporcionó el compuesto del título.



CL-EM: m/z 311,0 (M+H)⁺.

Etapas 2-9: preparación de 4-cloro-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina

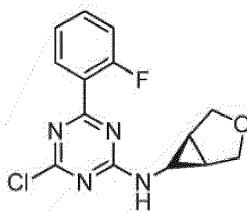
Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente se proporcionó el compuesto del título.



5 **CL-EM:** m/z 311,1 (M+H)⁺.

Preparación de N-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-cloro-6-(2-fluorofenil)-1,3,5-triazin-2-amina

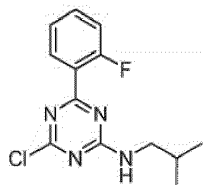
La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente produjo el compuesto del título



CL-EM: m/z 306,9 (M+H)⁺.

10 **Preparación de 4-cloro-6-(2-fluorofenil)-N-isobutil-1,3,5-triazin-2-amina**

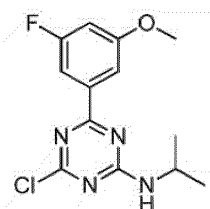
La utilización del procedimiento estándar descrito produjo el compuesto del título



CL-EM: m/z 281,1 (M+H)⁺.

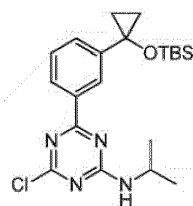
Preparación de 4-cloro-6-(6-fluoro-5-metoxifenil)-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina

15 La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.



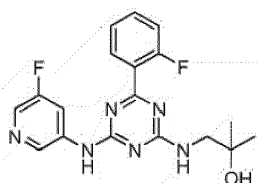
CL-EM: m/z 297,1 (M+H)⁺.

20 Preparación de 4-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-6-cloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina. La utilización del procedimiento estándar descrito anteriormente produjo el compuesto del título como un aceite incoloro.



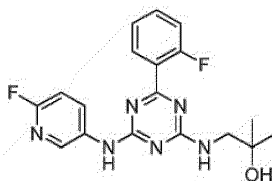
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el ejemplo de referencia 4, etapa 3 (procedimiento C), utilizando productos intermedios y reactivos apropiados:

Compuesto 621: 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



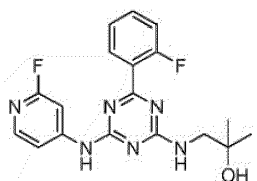
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,68-9,01 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 2H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,76-8,77 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 6H). CL-EM: m/z 373,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 622: 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



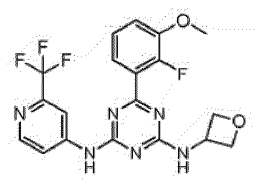
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,08-8,15 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 1,25-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 623: 1-(4-(2-fluorofenil)-6-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



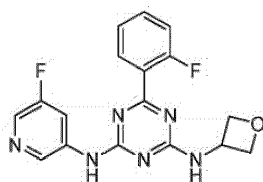
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,27-8,55 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H), 7,77-7,78 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). CL-EM: m/z 373,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 624: 6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



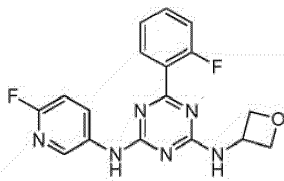
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,53-10,43 (m, 1H), 8,89-7,92 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,25 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,61 (t, J = 6,18 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). CL-EM: m/z 437,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 625: 6-(2-difluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



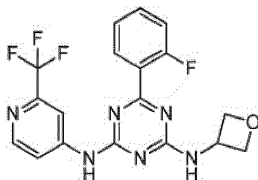
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,17-10,12 (m, 1H), 8,77-7,98 (m, 5H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,81-4,80 (m, 2H), 4,62-4,61 (m, 2H). CL-EM: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 626: 6-(2-fluorofenil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



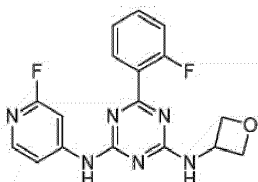
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,06-9,59 (m, 1H), 8,71-8,29 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H). CL-EM: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 627: 6-(2-fluorofenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



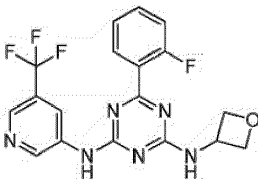
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,56-8,47 (m, 2H), 8,17-7,89 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 2H), 4,80-4,73 (m, 2H). CL-EM: m/z 407,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 628: 6-(2-fluorofenil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)-N'-oxetan-3-il-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



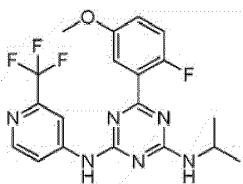
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,45-10,39 (m, 1H), 8,86-8,68 (m, 1H), 8,08-7,69 (m, 5H), 7,37-7,33 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H). CL-EM: m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 629: 6-(2-fluorofenil)-N-oxetan-3-il-N'-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



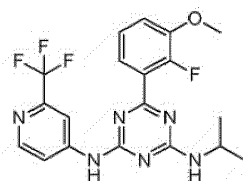
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,34-10,20 (m, 1H), 9,25-8,50 (m, 3H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H). CL-EM: m/z 407,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 630: 6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



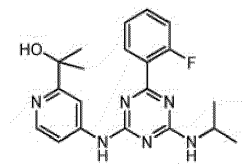
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-7,82 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,26-4,23 (m, 1H), 1,317-1,279 (d, $J = 15,2$ MHz, 3H). CL-EM: m/z 422,9 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 631: 6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



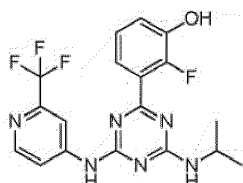
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,65-7,83 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,315-1,272 (d, $J = 17,2$ MHz, 3H). CL-EM: m/z 423,0 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 632: 2-(4-((4-(2-fluorofenil)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)piridin-2-il)propan-2-ol



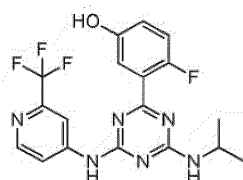
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,30-8,08 (m, 3H), 7,70-7,51 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,24-7,19 (dd, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,32-1,28 (m, 6H). CL-EM: m/z 383,3($M+H$) $^+$.

Compuesto 633: 2-fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenol



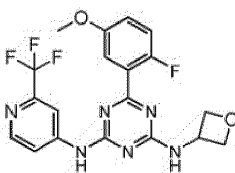
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 1,407-1,391 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). CL-EM: m/z 409,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 634: 4-fluoro-3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenol



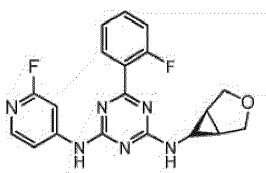
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,70-8,68 (d, $J = 5,6$ MHz, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 1,40-1,39 (d, $J = 6,4$ MHz, 3H). CL-EM: m/z 409,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 635: 6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



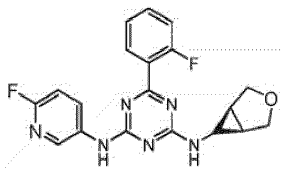
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,73-10,63 (m, 1H), 9,11-8,11 (m, 4H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,47 (t, $J = 9,62$ Hz, 1H), 7,35 (brs., 1H), 5,34-5,20 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,83-4,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H). CL-EM: m/z 437,3(M+H) $^+$.

Compuesto 636: 6-(2-fluorofenil)-N-(2-fluoropiridin-4-il)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



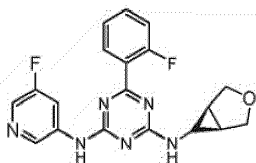
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,50-10,21 (m, 1H), 8,35-7,85 (m, 4H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H). CL-EM: m/z 383,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 637: 6-(2-fluorofenil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



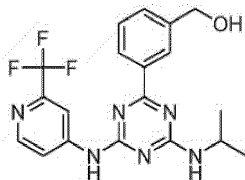
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,71-8,57 (m, 1H), 8,30 (brs, 1H), 8,18 (brs, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,21 (brs, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H). CL-EM: m/z 383,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 638: 6-(2-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-N'-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



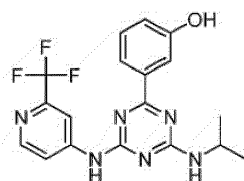
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67 (brs., 2H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,56 (brs., 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H). CL-EM: m/z 383,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 639: {3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenil}metanol



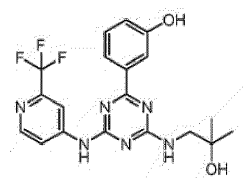
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,37-8,41 (m, 3H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,53-7,53 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 4,685 (s, 2H), 4,52-4,18 (m, 1H), 1,31-1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 405,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 640: 3-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenil



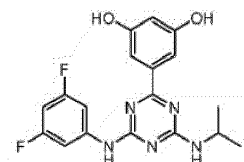
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,679-8,245 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,32-7,282 (m, 1H), 7,00-6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 6H). CL-EM: m/z 391,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 641: 3-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



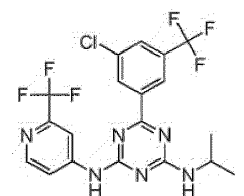
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,68-8,38 (m, 1H), 8,28-7,96 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 1,36 (d, 6H). CL-EM: m/z 421,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 642: (5-(4-((3,5-difluorofenil)amino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)benceno-1,3-diol



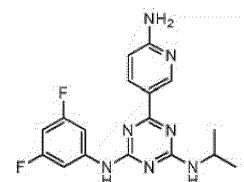
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,52-6,41 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 374,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 644: 6-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-N-isopropil-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



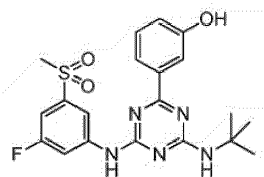
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,79-8,50 (m, 3H), 8,49-7,86 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 1H), 4,26-4, (m, 1H), 1,32-1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 477,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 645: 6-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



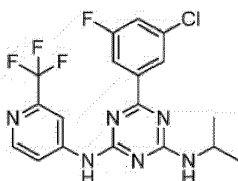
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,80 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,52-7,29 (m, 5H), 6,78-6,50 (m, 3H), 4,29-4,11 (m, 1H), 1,20 (d, 6H). CL-EM: m/z 358,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 646: 3-(4-(terc-butilamino)-6-((3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



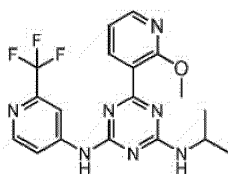
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,37-7,74 (m, 4H), 7,25 (br, 2H), 6,92 (br, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). CL-EM: m/z 432,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 647: 6-(3-cloro-5-fluorofenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,39-10,56 (m, 1H), 8,16-8,70 (m, 4H), 7,71-8,00 (m, 3H), 4,16-4,35 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 6,4, 6H). CL-EM: m/z 427,1 (M+H) $^+$.

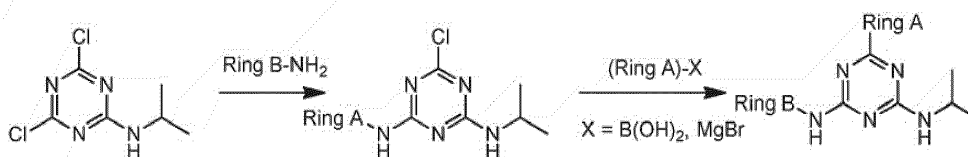
Compuesto 648: N2-isopropil-6-(2-metoxipiridin-3-il)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



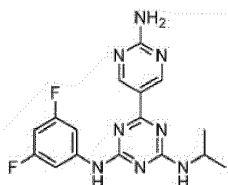
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61-8,27 (m, 3H), 8,23-7,88 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H). CL-EM: m/z 406,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo de referencia 9. Preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A es arilo o heteroarilo sustituidos. Los compuestos de este ejemplo se preparan mediante el procedimiento general del esquema 9, expuesto a continuación.

Scheme 9



Compuesto 649: 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



Ejemplo de referencia 9, etapa 1:

preparación de 6-cloro-N²-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-amina

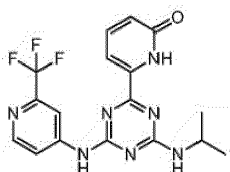
A una solución de 4,6-dicloro-N-isopropil-1,3,5-triazin-2-amina (1 g, 4,83 mmol) en THF (10 mL) se añadió 3,5-difluoroanilina (0,62 g, 4,83 mmol), $^t\text{BuONa}$ (0,93 g, 9,66 mol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,35 g, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ con protección de N_2 durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó para producir 6-cloro-N²-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 9, etapa 2:

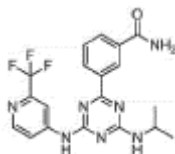
A una mezcla de 5-cloro-N1-(3,5-difluorofenil)-N3-isopropilbenceno-1,3-diamina (50 mg, 0,17 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (37 mg, 0,17 mmol) y Cs_2CO_3 (108 mg, 0,34 mmol) en dioxano/agua (0,8 mL/0,16 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0,017 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

^1H RMN (METANOL- d_4): δ 9,11-9,17 (m, 2H), 7,49-7,50 (m, 2H), 6,51-6,55 (m, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 359,2 (M+H)⁺.

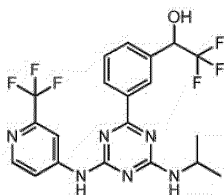
Los siguientes compuestos se prepararon según el ejemplo de referencia 8, procedimiento B, utilizando productos intermedios y reactivos apropiados.

Compuesto 650: 6-(4-isopropilamino-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

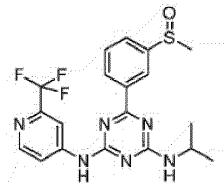
^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,70-8,25 (m, 2H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,81-7,50 (m, 1H), 6,89 (br, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 6H). CL-EM: m/z 392,1 (M+H)⁺.

Compuesto 651: 6-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)picolinamida

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,56 (br, 1 H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,68-8,04 (m, 6H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). CL-EM: m/z 418,2 (M+H)⁺.

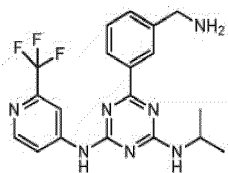
Compuesto 652: 2,2,2-trifluoro-1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etanol

^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,76-8,40 (m, 4H), 8,32-7,52 (m, 3H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 1H), 1,34 (d, 6H). CL-EM: m/z 473,2 (M+H)⁺.

Compuesto 653: N-isopropil-6-(3-metanosulfinilfenil)-N'-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

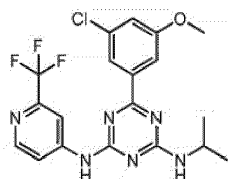
^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,81-8,28 (m, 4H), 7,91-7,71 (m, 3H), 4,51-4,28 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,36-1,33 (m, 6H). CL-EM: m/z 437,2 (M+H)⁺.

Compuesto 654: 6-(3-(aminometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



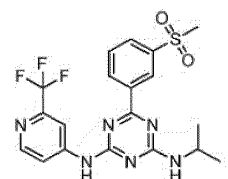
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,66-8,40 (m, 4H), 7,96 (br, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,34 (d, 6H). CL-EM: m/z 404,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 655: 6-(3-cloro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



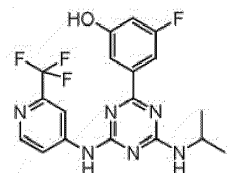
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,44 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,30-8,08 (m, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,35-4,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). CL-EM: m/z 439,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 657: N-isopropil-6-(3-metanosulfonilfenil)-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



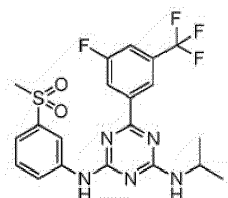
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,76-7,98 (m, 5H), 7,80-7,76 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,34-1,27 (m, 6H). CL-EM: m/z 453,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 658: 3-fluoro-5-[4-isopropilamino-6-(2-trifluorometilpiridin-4-ilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]fenol



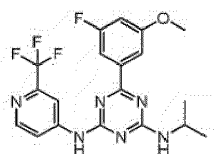
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,63-8,63 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 6,80-6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 1,36-1,34 (d, J = 6 Hz, 6H). CL-EM: m/z 409,1 (M+H) $^+$.

Compuesto 660: 6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N2-isopropil-N4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



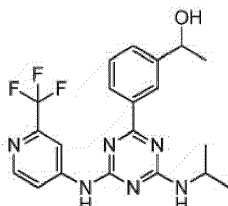
RMN ^1H (metanol- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,99-7,75 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,15 (d, 3H), 1,30 (d, 6H). CL-EM: m/z 470,0 (M+H) $^+$.

Compuesto 662: 6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



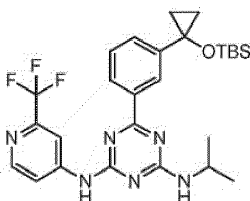
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,30 (d, 1H), 8,67-8,04 (m, 3H), 8,04-7,58 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,21 (d, 3H). CL-EM: m/z 423,2 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 663: 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)etanol

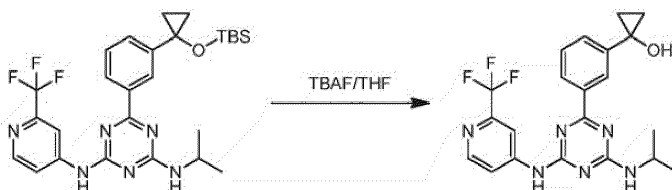


RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,74-8,29 (m, 4H), 8,28-7,80 (m, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 4,48-4,26 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,31 (d, 6H). CL-EM: m/z 419,2 ($M+H$) $^+$.

6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

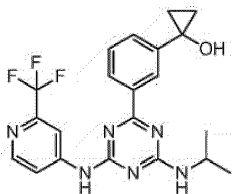


CL-EM: m/z 545,3 ($M+H$) $^+$.



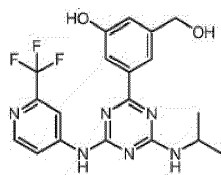
A una solución de 6-(3-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (510 mg, 0,936 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió TBAF (490 mg, 1,872 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentró. El producto bruto se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ciclopropanol.

Compuesto 664: 1-(3-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)ciclopropanol



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,67-8,46 (m, 2H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 4,45-4,23 (m, 1H), 1,32-1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,23-1,22 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 2H). CL-EM: m/z 431,2 ($M+H$) $^+$.

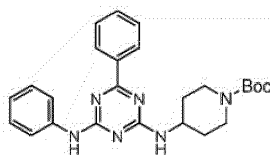
Compuesto 665: 3-(hidroximetil)-5-(4-(isopropilamino)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)fenol



RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,40-10,24 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,68-8,26 (m, 2H), 7,93-7,59 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,50-4,49 (d, $J = 5,6$, 2H), 4,20-4,12 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 6H). CL-EM: m/z 421,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon según el esquema 5 utilizando productos intermedios y reactivos apropiados:

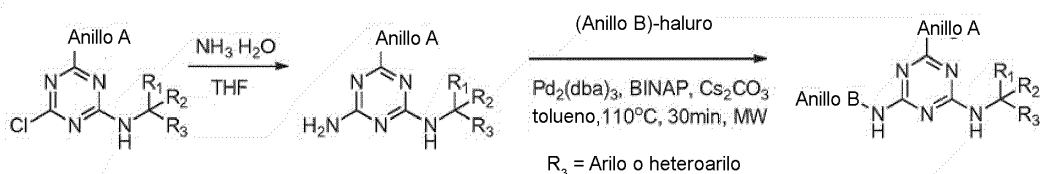
Compuesto 667: éster terc-butílico de ácido 4-(4-fenil-6-fenilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxílico



RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,23-8,82 (m, 2H), 8,53-7,66 (m, 2H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,98-7,09 (m, 2H), 5,05-5,29 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1,37-1,42 (m, 11H). CL-EM: m/z 447,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de referencia 10: preparación de compuestos de fórmula 1 mediante N-arilación del acoplamiento cruzado de triazina-amina.

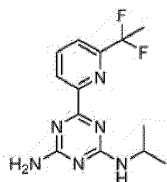
Esquema 10



Ejemplo de referencia 10, etapa 1: preparación de N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina. A la solución de 4-cloro-N-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina (300 mg, 0,94 mmol) en THF (5 mL) se añadió $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (8 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La CCF (PE:EA = 1:1) indicó que la reacción era completa. La mezcla se lavó con H_2O y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional. CL-EM: m/z 299,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

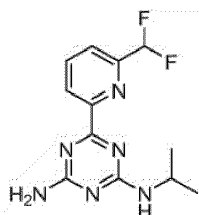
Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el procedimiento del ejemplo de referencia 10, etapa 1:

6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-N-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



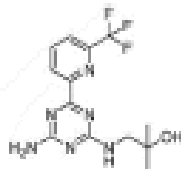
CL-EM: m/z 295,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-N-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



CL-EM: m/z 281,1 (M+H)⁺.

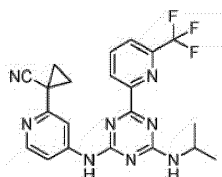
1-(4-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol



CL-EM: m/z 329,0 (M+H)⁺

5 **Etapla 2: preparación de 1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo** A una solución de **N2-isopropil-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina** (120 mg, 0,4 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se añadió 1-(4-cloropiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (89 mg, 0,48 mmol), Cs₂CO₃ (262 mg, 0,8 mmol), BINAP (24,9 mg, 0,04 mmol) y Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol) en N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar **1-(4-(4-(isopropilamino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)piridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo**. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los productos intermedios apropiados utilizando el procedimiento del ejemplo de referencia 10, etapa 2:

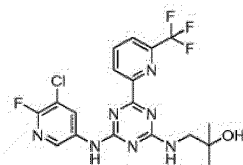
15 **Compuesto 669: 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}ciclopropanocarbonitrilo**



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,79-8,78 (m, 2H), 8,27(d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 3,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,31 (d, J = 4,0 Hz, 6H). CL-EM: m/z 441,2 (M+H)⁺.

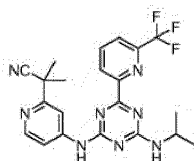
20 **Compuesto 670: 1-[4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-ilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol**

Utilizando el procedimiento estándar descrito, a excepción de sustituir el BINAP por X-Phos y el Cs₂CO₃ por t-BuONa, se proporcionó **670**.



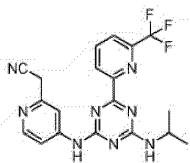
25 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,82-8,63 (m, 2H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 6H). CL-EM: m/z 458,2 (M+H)⁺.

Compuesto 671: 2-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}-2-metilpropionitrilo



30 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 3,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 443,2 (M+H)⁺.

Compuesto 672: {4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}acetonitrilo

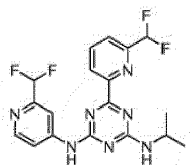


RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 10,41 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 9,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97-7,67 (m, 1H),

4,35-4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL-EM: m/z 415,3 (M+H)⁺.

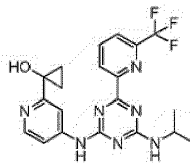
Compuesto 673: 6-(6-difluorometilpiridin-2-il)-N-(2-difluorometilpiridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito en el ejemplo de referencia 10, etapa 2, a excepción de sustituir el Cs₂CO₃ por t-BuONa, se produjo **673**.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,64-7,77 (m, 6H), 6,98-6,58 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: m/z 408,2 (M+H)⁺.

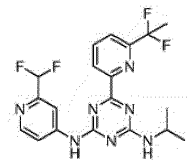
Compuesto 674: 1-{4-[4-isopropilamino-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}ciclopropanol



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,61-8,64 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 7,86-7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,62 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 1,76-1,23 (m, 8H), 1,10-1,12 (q, J = 4 Hz, 2H). CL-EM: m/z 432,2 (M+H)⁺.

Compuesto 675: 6-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-N-(2-difluorometilpiridin-4-il)-N'-isopropil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

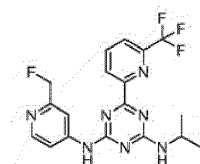
Utilizando el procedimiento estándar descrito en el ejemplo de referencia 10, etapa 2, a excepción de sustituir el Cs₂CO₃ por t-BuONa, se produjo **675**.



RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,58-8,46 (m, 2H), 8, 18-8,11 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 6,86-6,58 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 6H). CL-EM: m/z 422,2 (M+H)⁺.

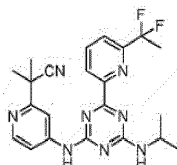
Compuesto 676: N-(2-fluorometilpiridin-4-il)-N'-isopropil-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Utilizando el procedimiento estándar descrito en el ejemplo de referencia 10, etapa 2, a excepción de sustituir el Cs₂CO₃ por t-BuONa, se produjo **676**.



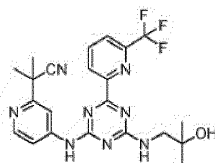
RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,40-7,98 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 408,1 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 677: 2-(4-{4-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-6-isopropilamino-[1,3,5]triazin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,12 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 439,2($M+H$) $^+$.

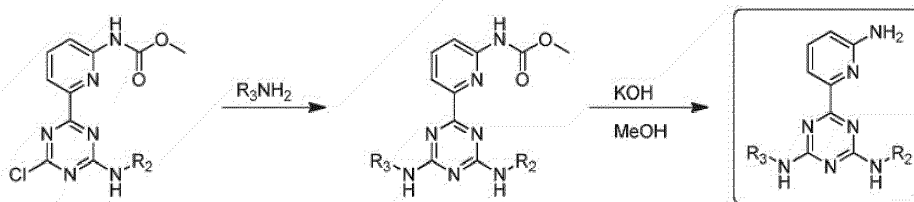
Compuesto 678: 2-{4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]piridin-2-il}-2-metilpropionitrilo



RMN ^1H (METANOL- d_4) δ 8,80-8,78 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 3,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). CL-EM: m/z 473,2($M+H$) $^+$.

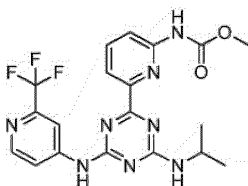
Ejemplo de referencia 11: preparación de compuestos de fórmula I donde el anillo A es 6-aminopiridilo.

Scheme 11



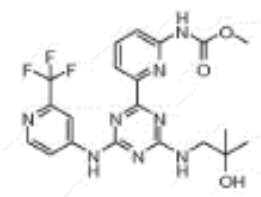
Ejemplo de referencia 11, etapa 1: las preparaciones de los siguientes productos intermedios son análogas al procedimiento del esquema 3, etapa 4, utilizando los materiales de partida y productos intermedios apropiados:

Compuesto 679: 6-(4-isopropilamino-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo



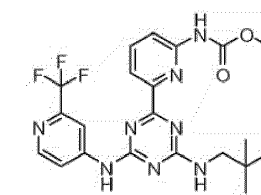
CL-EM: m/z 449,3 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 680: 6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



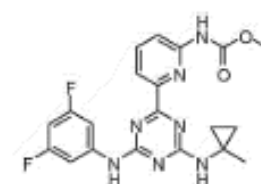
CL-EM: m/z 479,3 (M+H)⁺.

Compuesto 681: 6-(4-(neopentilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



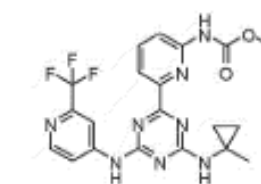
CL-EM: m/z 477,3 (M+H)⁺.

Compuesto 682: 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(1-metilciclopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



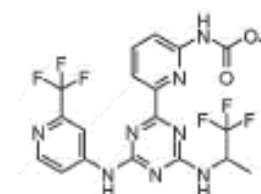
CL-EM: m/z 428,2 (M+H)⁺.

6-(4-(1-(metilciclopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



CL-EM: m/z 461,3 (M+H)⁺.

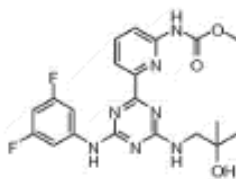
Compuesto 683: 6-(4-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo



CL-EM: m/z 503,2 (M+H)⁺.

Compuesto 684: 6-(4-(3,5-difluorofenilamino)-6-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo

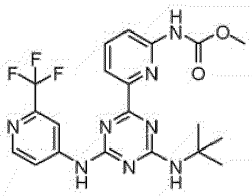
ilcarbamato de metilo



CL-EM: m/z 446,1 (M+H)⁺.

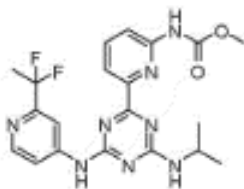
5 **Preparación de 6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo**

Utilizando el procedimiento estándar descrito anteriormente se proporcionó el **compuesto 685: 6-(4-(terc-butilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo**



CL-EM: m/z 463,3 (M+H)⁺.

10 **Compuesto 686: 6-(4-(2-1,1-difluoroetil)piridin-4-ilamino)-6-(isopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-ilcarbamato de metilo**



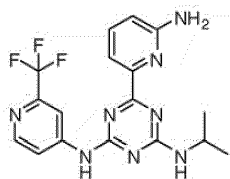
CL-EM: m/z 445,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo de referencia 11, etapa 2: preparación de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.**

A una solución de **6-(6-cloropiridin-2-il)-N-oxetan-3-il-N'-(2-trifluorometilpiridin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina** (170 mg, 0,38 mmol) en metanol (6 mL) se añadieron 5 lentejas de KOH. La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas. La CCF (acetato de etilo) indicó que la reacción era completa. La mezcla se ajustó a pH 7 y se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante un procedimiento estándar para proporcionar **6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina**.

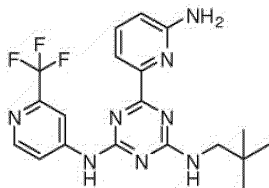
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento expuesto en el ejemplo de referencia 11, etapa 2, utilizando materiales de partida y reactivos apropiados:

Compuesto 687: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isopropil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



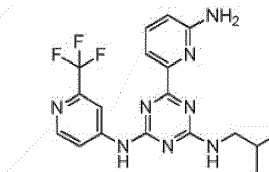
25 RMN ¹H (METANOL-d₄): δ 8,5-8,65 (m, 1,5H), 7,8-8,3 (m, 3,5H), 7,2 (m, 1H), 4,2-4,6 (m, 1H), 1,25-1,4 (m, 6H). CL-EM: m/z 391,3 (M+H)⁺.

Compuesto 689: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-neopentil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

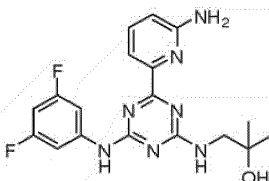


RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,75 (m, 1H), 8,1-8,6 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 1,0 (s, 9H). CL-EM: m/z 419,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 690: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-isobutil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

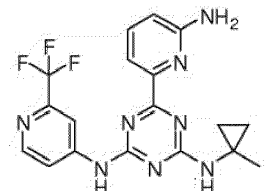


Compuesto 691: 1-(4-(6-aminopiridin-2-il)-6-(3,5-difluorofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-metilpropan-2-ol



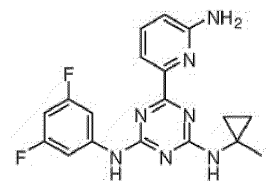
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,6-7,6 (m, 3H), 7,55-6,5 (m, 3H), 3,5-3,7 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 6H). CL-EM: m/z 338,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 692: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(1-metilciclopropil)-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



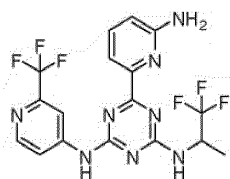
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,88 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,75-0,95 (m, 4H). CL-EM: m/z 403,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 693: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(3,5-difluorofenil)-N4-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



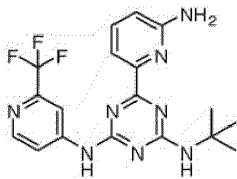
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 7,5-7,58 (m, 4H), 6,5-6,8 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 0,75-0,95 (m, 4H). CL-EM: m/z 370,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 694: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



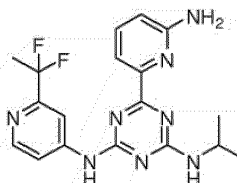
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 7,8,63-7,75 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,5-5,0 (m, 1H), 1,48 (m, 3H). CL-EM: m/z 445,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 695: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-terc-butil-N4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



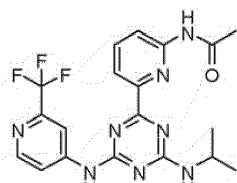
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,55-8,65 (m, 2H), 7,9-8,25 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 1,55 (m, 9H). CL-EM: m/z 405,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 696: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-N4-isopropil-1,3,5-triazina-2,4-diamina



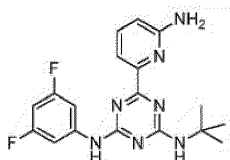
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,55-8,2 (m, 2H), 8,0-7,55 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 4,55-4,2 (m, 1H), 2,0 (t, 3H), 1,3 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). CL-EM: m/z 387,3 (M+H) $^+$.

Compuesto 697: N-(6-(4-(isopropilamino)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



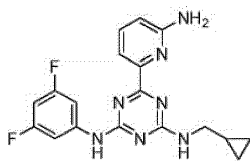
RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 8,7-8,5 (m, 2H), 8,3-7,8 (m, 4H), 4,5-4,2 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,25-1,35 (m, 6H). CL-EM: m/z 433,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 698: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(terc-butil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 7,68-7,48 (m, 4H), 6,73-6,55 (m, 2H), 1,58 (s, 9H). CL-EM: m/z 372,2 (M+H) $^+$.

Compuesto 699: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N2-(ciclopropilmetil)-N4-(3,5-difluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN ^1H (METANOL- d_4): δ 7,71-7,50 (m, 4H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,18-1,72 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 2H), 0,32-0,31 (m, 2H). CL-EM: m/z 370,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo de referencia 12. Ensayos enzimáticos y celulares.

Ensayo enzimático. Los compuestos se ensayan para determinar la actividad inhibidora de la proteína IDH2 R172K mediante un ensayo de depleción de cofactores. Los compuestos se preincuban con enzima, a continuación se inicia la reacción mediante la adición de NADPH y α -KG y se permite que continúe durante 60 minutos en condiciones que previamente resultaron ser lineales con respecto al tiempo de consumo, tanto de cofactor como de sustrato. La reacción se termina mediante la adición de una segunda enzima, la diaforasa, y un sustrato correspondiente, la resazurina. La diaforasa reduce la resazurina a resorufina altamente fluorescente, con la oxidación simultánea de NADPH a NADP, lo que detiene la reacción de la IDH2 reduciendo la reserva de cofactores disponibles y facilita la cuantificación de la cantidad de cofactor restante después de un periodo de tiempo específico mediante la producción cuantitativa de un fluoróforo fácilmente detectable.

Específicamente, en cada uno de los 12 pocillos de una placa de 384 pocillos, se coloca 1 μl de una serie de dilución de compuesto 100x, seguida de la adición de 40 μl de tampón (fosfato de potasio (K_2HPO_4) 50 mM, pH 7,5; NaCl 150 mM; MgCl_2 10 mM, 10 % de glicerol, 0,05 % de albúmina sérica bovina, beta-mercaptoetanol 2 mM) que contiene 1,25 $\mu\text{g/ml}$ de IDH2 R172K. A continuación, el compuesto de ensayo se incuba durante una hora a temperatura ambiente con la enzima; antes de comenzar la reacción de la IDH2 con la adición de 10 μl de mezcla de sustrato que contiene NADPH 50 μM y α -KG 6,3 mM en el tampón descrito anteriormente. Después de una hora adicional de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene y el NADPH restante se mide mediante la conversión de la resazurina en resorufina por la adición de 25 μl de Stop Mix (36 $\mu\text{g/ml}$ de enzima diaforasa y 60 μM de resazurina; en tampón). Después de un minuto de incubación, la placa se lee en un lector de placas a Ex544/Em590.

Para la determinación de la potencia inhibidora de los compuestos contra IDH2 R140Q en un formato de ensayo similar al anterior, se realiza un procedimiento similar, a excepción de que la concentración final de ensayo es 0,25 $\mu\text{g/ml}$ de proteína IDH2 R140Q, NADPH 4 μM y α -KG 1,6 mM.

Para la determinación de la potencia inhibidora de los compuestos contra a IDH2 R140Q en un formato de cribado de alto rendimiento, se realiza un procedimiento similar, a excepción de que se utilizaron 0,25 $\mu\text{g/ml}$ de proteína IDH2 R140Q en la etapa de preincubación y la reacción se inició con la adición de NADPH 4 μM y α -KG 8 μM .

Ensayo a base de células U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo. Las células U87MG pLVX-pLVXIDH2 R140Q-neo se hacen crecer en matraces T125 en DMEM que contiene 10 % de FBS, 1x penicilina/estreptomicina y 500 $\mu\text{g/ml}$ de G418. Se cultivan con tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 μl /pocillo en DMEM con 10 % de FBS. No se siembran células en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante la noche a 37 $^\circ\text{C}$ en 5 % de CO_2 . Al día siguiente, los compuestos se preparan a una concentración de 2x y se añaden 100 μl a cada pocillo celular. La concentración final de DMSO es de 0,2 % y los pocillos de control de DMSO se siembran en la fila G. A continuación, las placas se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se retiran 100 μl de medio de cada pocillo y se analizan mediante CL-EM para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa celular se coloca de nuevo en la incubadora durante otras 24 horas. 72 horas después de la adición del compuesto, se descongelan y se mezclan 10 mL/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 100 μl de reactivo a cada pocillo de medio. La placa celular se coloca a continuación en un agitador orbital durante 10 minutos y a continuación se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se lee la placa para detectar la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms para determinar los efectos del compuesto sobre la inhibición del crecimiento.

Los datos para diversos compuestos de un aspecto de la invención en el ensayo enzimático de R140Q, el ensayo a base de células de R140Q y el ensayo enzimático de R172K, como se describieron anteriormente, o un ensayo similar a los mismos, se presentan a continuación en la tabla 2. Para cada ensayo, los valores indicados como "A" representan una CI_{50} inferior a 100 nM; los valores indicados como "B" representan una CI_{50} de entre 100 nM y 1 μM ; los valores indicados como "C" representan una CI_{50} superior a 1 μM a 10 μM ; los valores indicados como "D" representan una CI_{50} superior a 10 μM ; los valores indicados como "no aptos" representan compuestos inactivos y los valores en blanco representan que el compuesto fue inactivo o no se ensayó en ese ensayo particular.

Tabla 2. Actividad enzimática y celular de los compuestos

Comp. No	Enz R140Q	Cel. R140Q	Enz R172K	Comp. No	Enz R140Q	Cel. R140Q	Enz R172K
100	A	A	A	155	B	No apto	D
103	B	C	C	156	B	B	C
108	B			158	A	B	B
109	B	C	C	159	B	B	C
110	A	A	B	160	A	B	B
111	A	A	A	162	B	C	C
112	A	B	B	165	B		C
113	A	A	B	167	A	A	B
114	B	C	C	168	A	A	B
115	A	B	B	169	A	B	B
116	B		C	170	B	C	B
117	B		C	172	A	B	B
118	A	B	B	173	A	A	A
119	B	C	D	174	A	A	B
120	A	A	B	175	A	A	B
121	A	A	A	176	A	B	B
122	B	C	C	177	A	A	B
123	A	B	B	178	A	A	A
126	A	A	B	179	A	A	A
128	B	C	C	181	A	A	B
129	A	B	C	182	B		
130	A	A	B	183	A	A	B
132	A	A	B	184	A	B	C
133	B		D	185	A	B	B
135	B	C	D	186	A	A	B
137	B		C	187	A	A	B
139	A	B	C	188	A	A	B
140	A	B	C	189	A	B	C
141	A	B	B	190	A	A	B
143	A	B	B	191	A	A	B
145	B	C	D	193	A	A	B
146	A	A	B	194	A	A	A
147	B	B	C	195	A	A	B
148	B	B	C	196	A	A	B
149	A	A	A	197	A	A	B
150	B	B	C	198	A	A	B
151	B	B	B	199	A	A	A
154	A	B	C	200	A	A	B

Comp.	Enz	Cel.	Enz	Comp.	Enz	Cel.	Enz
No	R140Q	R140Q	R172K	No	R140Q	R140Q	R172K
201	A	B	C	244	B	C	B
202	A	A	A	245	A	B	B
203	A	B	C	246	B	A	B
204	A	B	C	247	A	A	A
205	A	A	B	248	A	B	C
206	A	B	B	249	A	B	B
207	B			250	A	B	B
208	A	B	B	251	B		
209	A	B	B	252	B		C
210	A	A	B	253	A	A	B
211	A	B	B	254	A	B	B
212	A	A	B	255	A	A	B
213	A	A	B	256	C		
214	A	B	B	257	A	B	B
215	A	B	C	258	C		
216	A	B	B	259	B	B	D
217	A		C	260	A	A	A
218	A	B	C	261	A	A	B
219	A	A	B	262	B	B	C
220	A	A	B	263	A	B	C
221	B	B	C	264	C		
222	B			265	B	C	
223	A	A	A	266	A	B	C
224	A	B	B	267	A	B	C
225	A	B	C	268	A	B	B
226	A	B	B	269	A	A	B
227	A	A	B	270	A	B	B
228	A	B	B	271	No apto		
229	A	A	A	272	B	B	
230	B	B	B	273	D		
231	B			274	D		
232	A	B	B	275	B	B	
233	A	A	B	276	B		
234	No apto			277	A	B	
235	B	B	C	278	No apto		
236	B	B	C	279	D		
237	B	B	C	280	D		
238	B	B	C	281	A	B	
239	A	A	B	282	No apto		
240	A	B	C	283	No apto		
241	A	B	C	284	B	B	
242	B	B	C	285	C		
243	B		C	286	D		

Comp.	Enz	Cel.	Enz	Comp.	Enz	Cel.	Enz
No	R140Q	R140Q	R172K	No	R140Q	R140Q	R172K
287	B			331	B	A	
288	A	A		332	D	No apto	
289	A	B		334	B	A	A
290	B	A		335	B	A	A
291	No apto	No apto		336	B	A	B
292	No apto	No apto		337	B	B	C
293	A	A		340	A	A	A
294	No apto	No apto		341	A	A	B
295	A	A		342	B	C	C
296	B	A		343	B	B	
297	A	A		344	B	A	A
298	A	A		345	B	B	B
299	A	B		346	A	B	
300	B	B		347	B		
301	B	A		348	D		
302	A	B		350	B	B	C
303	C	No apto		351	A	B	
304	C	No apto		352	A	A	
305	D	No apto		353	B	A	
306	B	A		354	B	A	
308	A	B		355	B	A	
309	A	A		356	B	A	
310	B	A		358	B	A	B
311	B	B		359	B	B	
312	B	C		360	B	B	
313	A	A		361	B	B	
314	C	No apto		362	B	B	
315	A	A		363	B	A	
316	B	B		364	C	B	
317	A	A		365	C		
318	A	A		366	B	A	
319	B	A		367	B	A	
320	A	A		368	C	A	
321	A	A		369	A	A	
322	B	A		370	A	A	
323	B	A		371	A	A	
324	B	C		372	A	A	A
325	A	A		374	A	A	A
326	B	A		376	B	A	
327	B	B		377	B	A	
328	A	A		378	B	A	
329	A	A		379	B	A	
330	B	A		380	B	B	

Comp.	Enz	Cel.	Enz	Comp.	Enz	Cel.	Enz
No	R140Q	R140Q	R172K	No	R140Q	R140Q	R172K
381	B	A		459	A	A	A
382	B	A		460	A	A	A
383	B	A		461	A	A	A
384	B	A		462	B	B	B
385	C	B		463	B	A	A
386	B	A	A	464	B	A	A
387	A	A		465	B	A	A
388	C	B		466	B	A	B
389	C	A		467	B	B	B
390	C	B		468	B	A	A
391	B	A		469	A	A	A
392	B	A		470	B	A	B
393	B	A		471	B	A	B
394	A	A		472	A	A	B
395	B	A		473	A	A	A
396	B	A		474	B	A	A
397	B	B		475	A	A	A
398	A	A		476	A	A	B
399	B	A		477	B	A	A
400	B	A		478	B	A	A
401	B	A		479	B	A	B
402	B	A		480	B	A	B
403	B	A		481	B	A	A
404	B	A		482	B	A	A
405	C	B		483	B	B	C
406	B	A		484	B	A	B
407	B	B		485	B	A	B
408	B	A		486		B	B
409	B	A	B	491	B	A	A
410	D	B		492	B	A	A
411	C	A		493		A	A
412	C			495	B	A	A
413	D			496	B	A	A
414	B	B		497	B	A	B
415	D			498	B	B	C
416	A	A	B	499	B	A	A
450	B	A		500	B	A	A
451	B	A		501	B	B	C
452	B	C	D	502	B	B	C
454	B	B	C	503	C	A	A
455	B	A	A	504	B	A	A
456	B	A	B	505	B	A	B
458	B	A	B	508	B	A	B

Comp.	Enz	Cel.	Enz	Comp.	Enz	Cel.	Enz
No	R140Q	R140Q	R172K	No	R140Q	R140Q	R172K
509	B	A	B	559	B	A	A
510	B	A	A	560	B	A	A
511	B	A	B	561	B	A	A
512	B	A	B	562	B	A	A
513	C	A	B	563	B	A	A
514	B	A	A	564	B	A	A
516	B	A	A	565	B	A	A
517	B	A	A	567	B	A	A
518	B	A	A	568	B	A	B
519	B	A	B	569	B	B	B
521	B	A	A	570	B	A	A
522	B	A	B	571	B	A	B
523	B	A	A	572	B	A	B
524	B	A	A	574	B	A	A
526	B	A	A	576	B	A	B
527	B	A	A	577	C	A	B
528	B	A	B	581	B	A	A
529	B	A	A	582	B	A	A
530	B	A	B	583	B	A	A
531	B	A	A	584	B	A	A
532	B	A	A	585	B	A	A
533	B	A	A	587	B	A	A
534	B	A	A	588	B	A	B
535	B	A	B	592	B	A	B
536	C	A	B	593	B	A	A
537	B	A	A	594	B	A	B
538	C	A	B	595	B	A	A
540	B	A	B	596	B	A	A
541	B	A	B	597	B	A	A
542	B	A	A	598	B	A	A
543	B	A	B	599	B	A	A
544	B	A	B	600	B	A	A
545	B	A	B	601	B	A	A
546	B	A	B	602	B	A	A
547	B	A	A	603	B	A	A
548	B	A	B	604	B	A	A
549	B	A	A	605	B	A	B
550	B	A	A	606	B	A	A
551	B	A	A	607	B	A	B
552	B	A	B	608	B	A	A
554	B	A	B	609	B	A	A
555	B	A	C	610	B	A	A
556	B	A	A	611	B	A	B

Comp. No	Enz R140Q	Cel. R140Q	Enz R172K	Comp. No	Enz R140Q	Cel. R140Q	Enz R172K
612	B	A	A	650	B	B	C
613	B	A	A	651	B	A	B
614	B	A	A	652	B	B	B
615	B	A	B	653	B	A	B
616	B	A	A	654	B	A	D
617	B	A	A	655	B	B	B
618	B	A	A	657	B	A	B
619	B	A	A	658	B	A	A
621	B	B	C	660	B	C	
622	B	B	B	662		B	C
623	B	B	C	663		A	A
624	B	A	B	665		A	A
625	A	A	B	667	B	B	B
626	B	B	C	669	B	A	A
627	A	A	A	670	B	A	B
628	A	A	B	671	B	A	A
629	A	A	A	672	B	A	B
630	A	A	A	673	B	A	A
631	A	A	A	674	B	A	B
632	B	A	B	675	B	A	A
633	B	A	A	676	B	A	A
634	B	A	A	677	B	A	A
635	B	B	B	678	C	A	B
636	A	A	B	679	B	B	D
637	B	A	B	687	B	A	A
638	B	A	B	689	B	A	A
639	B	A	A	690	B	A	A
640	A	A	A	691	B	A	B
641	B	A	A	692	B	A	A
642	B	A	A	693	B	A	A
644	B		C	694	B	A	A
645	B	A	B	695	B	A	A
646	B	A	A	696	B	A	B
647	B	A	B	697	B	B	C
648	B	A	B	698	B	A	A
649	A	B	B	699	B	A	A

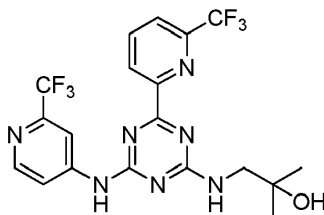
También se describe en esta invención un compuesto seleccionado de entre uno cualquiera de los compuestos n.º 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 491, 492, 493, 495, 496, 497, 499, 500, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 576, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 588, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 653, 654, 657, 658, 663, 665, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698 y 699. En un caso más específico, también se describe un compuesto seleccionado de entre uno cualquiera de los compuestos n.º 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 246, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 290, 293, 295, 297, 298, 301, 306, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 336, 340, 341, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382,

383, 384, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 451, 456, 458, 459, 460, 461, 466, 469, 470, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 480, 484, 485, 493, 497, 505, 508, 509, 511, 512, 519, 522, 528, 530, 535, 540, 541, 543, 544, 545, 546, 548, 552, 554, 555, 568, 571, 572, 576, 588, 592, 594, 605, 607, 611, 615, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 645, 647, 648, 651, 653, 654, 657, 663, 665, 670, 672, 674, 691 y 696.

En algunos casos, también se describe un compuesto seleccionado de entre uno cualquiera de los compuestos n.º 100, 110, 111, 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 167, 168, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 255, 190, 191, 193, 194, 293, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 401, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 535, 540, 541, 543, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 624, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 638, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 691 y 416. En un caso más específico, también se describe en esta invención un compuesto seleccionado de entre uno cualquiera de los compuestos n.º 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 293, 295, 297, 298, 309, 313, 315, 317, 318, 320, 321, 325, 328, 329, 340, 341, 352, 369, 370, 371, 372, 374, 387, 394, 398 y 416.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar



- 5 que comprende hacer reaccionar 1-[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol con 2-trifluorometilpiridin-4-ilamina en presencia de terc-butoxido de sodio y Pd(dppf)Cl₂.
2. El procedimiento de la realización 1, donde el 1-[4-cloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metilpropan-2-ol se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina con 2-hidroxi-2-metil-1-propilamina.
- 10 3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde la 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1,3,5-triazina se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar 6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona con POCl₃ y PCl₅ a una temperatura entre 80-110 °C.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, donde la 6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona se sintetiza mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar éster metílico de ácido 6-trifluorometilpiridina-2-carboxílico con biuret en presencia de sodio en etanol.